

(51)

Int. Cl.:

C 07 d, 99/16

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(52)

Deutsche Kl.:

12 p, 4/01

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 2 322 750

Aktenzeichen: P 23 22 750.1

Anmeldetag: 5. Mai 1973

Offenlegungstag: 29. November 1973

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

8. 5. 1972	21. 8. 1972	25. 8. 1972	25. 8. 1972
15. 12. 1972	18. 2. 1973	4. 4. 1973	

(33)

Land:

Japan

(31)

Aktenzeichen:

45118-72	83424-72	85102-72	85103-72
125952-72	19917-73	38132-73	

(54)

Bezeichnung:

Mit heterocyclischen Acylgruppen substituierte Ampicillinderivate

(61)

Zusatz zu:

—

(62)

Ausscheidung aus:

—

(71)

Anmelder:

Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio

Vertreter gem. § 16 PatG:

Nielsch, W., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 2000 Hamburg

(72)

Als Erfinder benannt:

Murakami, Masuo, Tokio; Isaka, Ichiro; Koda, Akio; Hoya, Tokio;
 Kawahara, Norio; Kashiwagi, Teruya;
 Ageo; Murakami, Yukiyasu, Urawa; Yano, Kuniichiro, Tokorozowa;
 Saitama; Nakano, Kohzo, Saitama; Souzu, Isao, Urawa, Saitama
 (Japan)

DI 2322750

ORIGINAL INSPECTED

9.73 309 848/1180

54/90

DIPL.-CHEM. DR. RER. NAT. WALTER NIELSCH

PATENTANWALT

2 HAMBURG 70, POSTFACH 10914 · TELEFON: 652 97 07

2322750

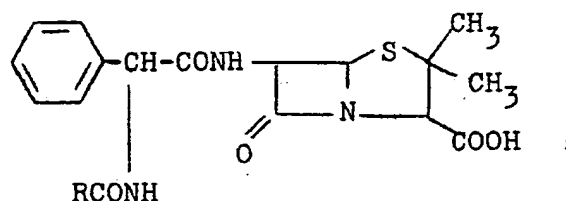
Mit heterocyclischen Acylgruppen substituierte
Ampicillinderivate

Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

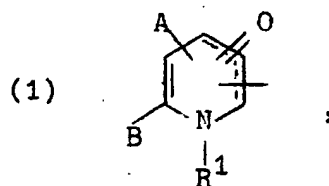
Nr. 5-1, Nihonbashi - Honcho 2-chome,

Chuo-ku, Tokyo/Japan

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Ampicil-
linderivate. Spezieller ausgedrückt bezieht sich die vor-
liegende Erfindung auf Verbindungen mit der allgemeinen
Formel



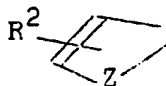
worin R



worin R¹ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder
eine Äthylgruppe und A und B jedes ein Wasserstoffatom,
eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Methoxy-
gruppe, eine Nitrogruppe oder ein Halogenatom darstellt

309848/1180

und weiterhin das genannte B mit A an dem Kohlenstoffatom in der 3-Stellung kombiniert sein kann, um

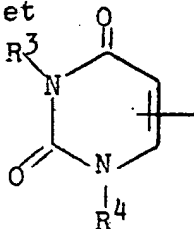


zu bilden, (worin Z die Gruppierung -CH=N- oder -CH=CH- darstellt und R^2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Phenylgruppe, eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Äthoxygruppe, eine Methylthio-
gruppe, eine Trifluormethylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Acetylgruppe, eine Acetamidogruppe, eine Äthoxycarbonylgruppe oder eine Methylsulfonylgruppe darstellt und ferner kann R^2 zusammen mit



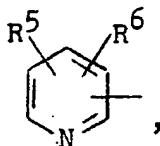
einen Thiazolo, Isothiazolo, Pyrrolo, Furo oder Benzo geschlossenen Ring bilden, der durch eine Oxogruppe, eine Methylgruppe oder eine Acetylgruppe substituiert sein kann) und die gestrichelte Linie eine beliebige Doppelbindung bedeutet

(2)



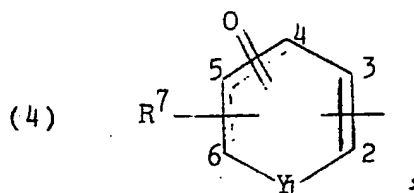
worin R^3 und R^4 jedes ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten

(3)



worin R^5 ein Halogenatom, eine Methoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt und R^6 ein

Wasserstoffatom, eine Methoxygruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Hydroxygruppe bedeutet oder

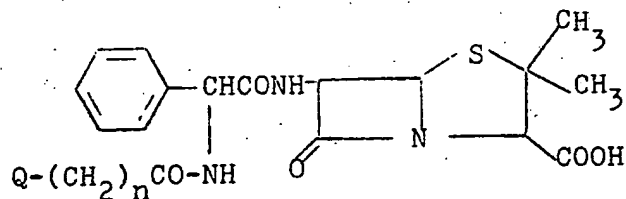


worin R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe bedeutet und Y ein O oder S bedeutet und die gestrichelte Linie eine beliebige Doppelbindung darstellt und die genannte Substituentengruppe an das Ampicillinmolekül durch $-CO-$ in der 2-Stellung, 3-Stellung, 5-Stellung oder 6-Stellung gebunden ist, wenn die Oxogruppe ($=O$) sich in der 4-Stellung befindet und zu dem Ampicillinmolekül durch $-CO-$ in der 2-Stellung, 4-Stellung oder 5-Stellung gebunden ist, wenn die Oxogruppe ($=O$) sich in der 6-Stellung befindet; und deren Salze, welche ungiftig sind und die nützlich als Medikamente Verwendung finden können.

Zusätzlich, wenn R^1 des Dihydropyridinringes, der in der vorstehenden Formel (1) dargestellt ist; ein Wasserstoffatom oder mindestens eines von R^3 und R^4 des Tetrahydropyrimidinringes, welcher in der Formel (2) aufgezeigt ist, ein Wasserstoffatom ist, ist es möglich, die Oxogruppe ($=O$) als eine Hydroxygruppe auszudrücken.

Diese Verbindungen werden als antibakterielle Mittel für die Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen von Mensch und Tier verwendet.

Es sind bereits in der USA-Patentbeschreibung 3 433 784 Verbindungen beschrieben worden mit der allgemeinen Formel.



worin Q eine heterocyclische Gruppe darstellt und die substituiert sein kann und n hat den Wert 0 oder 1. Diese bekannten Verbindungen besitzen antibakterielle Aktivität.

Unter den Verbindungen, die praktisch in der Beschreibung der USA-Patentschrift beschrieben sind, sind ähnliche Gruppen vorhanden zu jenen, die durch die Formeln (1) oder (3) als Gruppe R in den Verbindungen dieser Erfindung bezeichnet sind. Jedoch sind dort nur eine Pyridin-2-carbonylgruppe, eine Pyridin-3-carbonylgruppe, eine 2,6-Dioxo-4-piperidiny-acetylgruppe, eine 3-Äthoxychinolin-4-carbonylgruppe und eine 8-Methoxychinolin-2-carbonylgruppe beschrieben. Die Gruppe, die ähnlich mit jener ist, die durch die Formel (2) dargestellt ist, betrifft nur eine 2-Methylthio-5-brom-pyrimidin-4-carbonylgruppe; und zu der Gruppe, die denen durch die Formel (4) dargestellten ähnlich ist, gehört eine 2H-2-Oxopyran-5-carbonylgruppe. Andere Beispiele der Gruppe sind eine Isooxazol-carbonylgruppe, eine Furan-carbonylgruppe, eine Thiophen-carbonylgruppe und dergl. Die Verbindungen dieser Erfindung sind neue Verbindungen, welche noch nicht in der vorstehend genannten USA-Patentschrift beschrieben sind.

Wie es in der Patentbeschreibung der vorstehend erläuterten USA-Patentschrift angegeben ist, sollen die Verbindungen antibakterielle Aktivität zu Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien besitzen. Es sind jedoch keine praktisch ermittelten numerischen Werte zur Verdeutlichung

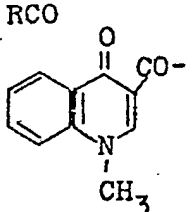
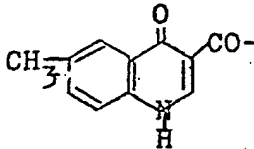
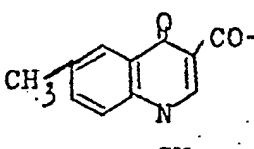
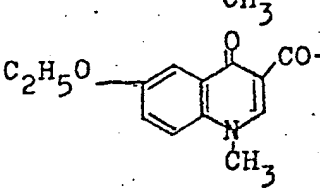
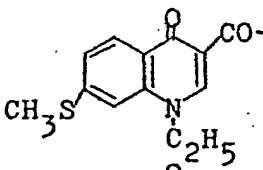
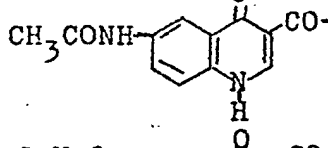
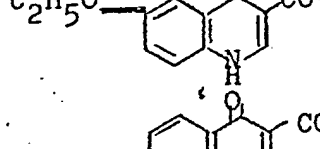
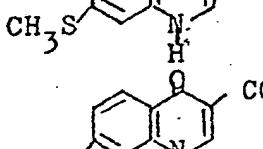
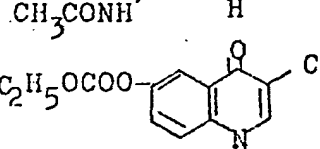

der Aktivität in der Patentbeschreibung dieser Patentschrift angegeben. Ferner sind auch in der Beschreibung der japanischen Patentschrift Nr. 20986/69, die der vorstehend genannten USA-Patentschrift entspricht, die Werte von M I C zu den zwei Varianten der Pseudomonas-Gruppe, welches ein Gram-negatives Bakterium ist, dargestellt. Jedoch ist der beste Wert nur 125 γ /ml.

Durch die Ergebnisse, die bei der Untersuchung von Verbindungen erhalten wurden, die wesentlich bessere antibakterielle Eigenschaften als die Verbindungen haben sollten, die in der vorstehend genannten USA-Patentschrift und in der japanischen Patentschrift genannt sind, haben die Erfinder die Verbindungen dieser Erfindung entdeckt.

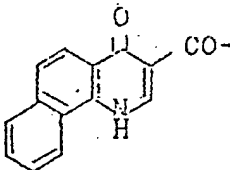
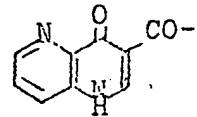
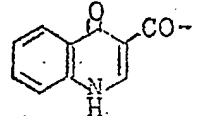
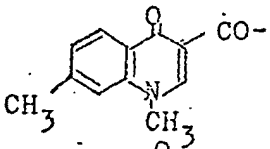
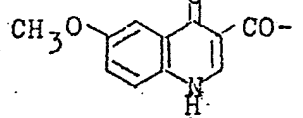
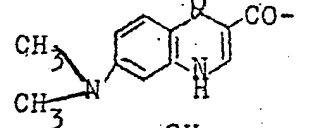
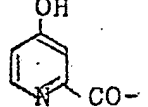
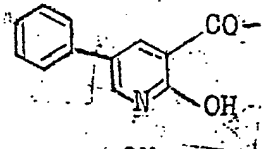
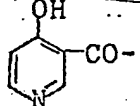
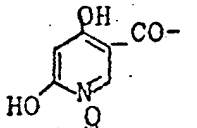
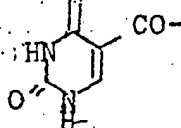
Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen ausgezeichnete antibakterielle Eigenschaften gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien und insbesondere sind sie gegen solche Bakterien wirksam, die zu der Pseudomonas-Gruppe gehören. Dies ist eine äußerst wertvolle Eigenschaft der Verbindungen dieser Erfindung. Es ist bekannt, daß, wenn Patienten mit ernstlicher innerer Erkrankung, besonders Ältere und Kinder, welche eine solche Erkrankung haben, mit dem vorgenannten Bakterium infiziert sind, die Behandlung der Erkrankung außerordentlich schwierig wird, denn sie zieht häufig den Tod der Patienten nach sich und das Auffinden dieser wirksamen Medikamente gegen das genannte Bakterium hilft einem dringenden Verlangen nach einem derartigen Heilmittel ab.

Die Tatsache, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung einen ganz ausgezeichneten Effekt auf das vorgenannte Bakterium im Vergleich mit den Verbindungen in der schon genannten USA-Patentschrift

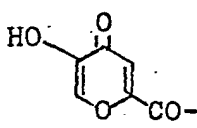
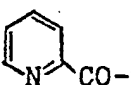
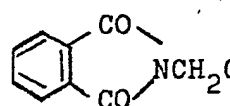
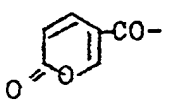
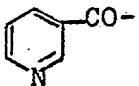
und auch anderen bekannten Verbindungen besitzt, wird
nachstehend durch die M I C -Werte nachgewiesen.

	MIC (γ/ml)				2322750	
	E. Coli Kaufmann O-1	Kleb. pneumoniae ATCC 10031	Prot. vulgaris OXK US	Pseud. aeruginosa ATCC 8689	Staph. aureus	MLD (g/kg s.c.) DDN-Mäuse (männlich)
	≥3	≥3	10	10	0,3	3
	3	1	3	10	≥0,3	1
	10	3	10	10	≥0,3	2
	≥10	≥3	10	≥10	1	1
	≥10	≥3	10	≥10	≥0,3	10
	3	≥3	3	10	1	< 1
	3	1	≥3	10	1	2
	≥0,3	≥0,3	0,1	10	≥0,1	7
	≥1	≥10	≥3	10	0,3	3
	≥0,3	30	≥0,1	≥3	0,3	2

2322750

	$\geq 0,3$	≥ 1	$0,3$	≥ 10	$0,3$	< 2
	≥ 1	10	$0,3$	10	1	2-5
	3	≥ 3	≥ 3	10	$0,3$	2
	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 10	$0,3$	< 2
	3	3	3	≥ 10	1	2
	$\geq 0,3$	≥ 3	$\geq 0,1$	10	$0,3$	10
	≥ 3	100	$\geq 0,1$	10	$0,3$	10
	≥ 3	10	≥ 3	10	$\geq 0,1$	7
	≥ 3	≥ 30	≥ 3	3	$0,3$	10
	6	> 100	$\geq 0,3$	10	3	7
	≥ 3	100	$\geq 0,03$	10	$0,3$	10

309848/1180

	≥ 10	≥ 100	≥ 1	≥ 10	1	9
	≥ 10	30	1	30	0,3	
	10	100	-	100	1	
	≥ 10	100	-	> 100	0,3	
	≥ 10	100	≥ 1	≥ 30	0,3	
Ampicillin —	3-10	≥ 30	3-10	> 100	$\geq 0,03$	
Carbenicillin —	≥ 3	> 100	≥ 3	100	1	

Die herzustellenden Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nach verschiedenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise können die Verbindungen dieser Erfindung durch Umsetzen von Ampicillin und der Carbonsäure mit der Formel



hergestellt werden, wobei R in der vorstehend genannten Formel die schon an früherer Stelle gegebene Bedeutung besitzt oder anstelle der vorstehenden Carbonsäure kann auch eines ihrer reaktiven Derivate Verwendung finden. In dem Fall, daß man die Carbonsäure bei der Umsetzung verwendet, wird es bevorzugt, ein Kondensationsmittel zu verwenden, beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyldiimidazol und dergl. Beispiele für reaktive Derivate der Carbonsäure beinhalten ein Säurehalid wie ein Säurechlorid, Säurebromid und dergl.; ein Säureanhydrid, ein Carboxyanhydrid, hergestellt durch Umsetzung von RCOOH und einer Säure, beispielsweise einer Alkoxyhalocarbonsäure wie Äthylchlorcarbonat, Äthylbromcarbonat und dergl.; eine Aryloxyhalocarbonsäure oder eine Arylthiohalocarbonsäure wie p-Nitrophenylchlorcarbonat, Thio-phenylchlorcarbonat und dergl.; ein gemischtes Säureanhydrid, hergestellt durch die Reaktion von RCOOH und einer Säure wie Alkylphosphorsäure, Dialkylphosphorsäure, Schwefelsäure und dergl.; einen aktiven Ester, hergestellt durch die Umsetzung von RCOOH und p-Nitrophenol und dergl.; ein Säureazid und dergl.

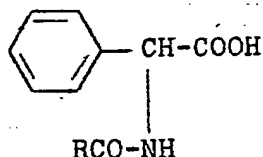
Weiterhin können die Verbindungen dieser Erfindung durch Umsetzen der Carbonsäure mit der vorstehend genannten Formel RCOOH oder deren reaktivem Derivat und einem Ester von Ampicillin hergestellt werden, wobei Ampicillin Verwendung findet, indem die Carboxylgruppe durch eine Schutzgruppe geschützt worden ist, wobei die Schutzgruppe durch-

aus so ausgesucht ist, daß diese durch milde Bedingungen abgetrennt werden kann. Beispiele für die Schutzgruppe für die Carboxylgruppe, die unter einer milden Bedingung abgespalten werden kann, sind eine 2,2,2-Trichloräthylgruppe, eine Bis(p-methoxyphenyl)methylgruppe, eine Benzhydrylgruppe, eine Phenacylgruppe, eine p-Bromphenacylgruppe, eine 3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxybenzylgruppe und dergl. Diese Schutzgruppen können von der Carboxylgruppe nach bekannten Verfahren abgespalten werden wie z.B. eine Alkalibehandlung, Säurebehandlung und durch reduktive Abspaltung.

Beispielsweise, wenn die Carboxylgruppe durch eine Gruppe geschützt worden ist, die von der Carboxylgruppe durch eine Alkalibehandlung abgespalten werden kann wie z.B. eine Phenacylgruppe, eine p-Bromphenacylgruppe, eine 3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxybenzylgruppe, eine p-Methylsulfophenylgruppe, eine Dimethylaminoäthylgruppe und dergl., kann die Schutzgruppe durch Behandlung der Verbindung in einem Lösungsmittel abgespalten werden, beispielsweise in Wasser, Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und dergl. oder mit einem Gemisch von diesen, mit einer anorganischen oder organischen Base wie z.B. Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumamid, Natriumäthylat, Natriumthiophenolat, Cyclohexylamin, Monoäthylamin, Diäthylamin, Kalium-2-äthylhexanoat und dergl. Weiterhin, wenn die Carboxylgruppe durch eine Gruppe geschützt worden ist, die durch eine Säurebehandlung abgespalten werden kann, z.B. durch eine Bis(p-methoxyphenyl)methylgruppe, eine Fluorenylgruppe, eine Phthalimidmethylgruppe, eine Trimethylsilylgruppe, Tributylzinn und dergl., kann die Schutzgruppe durch Behandlung mit Chlorwasserstoff, Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergl. abgespalten werden. Jedoch, wenn die Carboxylgruppe durch

eine Gruppe geschützt worden ist, die durch eine Reduktion abgespalten werden kann, wie z.B. eine 2,2,2-Trichloräthylgruppe, eine Benzylgruppe, eine p-Nitrobenzylgruppe und dergl., kann die Schutzgruppe durch eine Behandlung, wie eine katalytische Reduktion oder durch eine chemische Reduktion, abgespalten werden. Die Bedingungen für die vorstehend genannte reduzierende Behandlung zum Abtrennen der Schutzgruppe kann geeignet gemäß den Eigenschaften der Schutzgruppe angepaßt vorgenommen werden.

Weiterhin können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Umsetzen von 6-Aminopenicillansäure oder einem 6-Aminopenicillansäurederivat (z.B. 6-Aminopenicillansäure, in der die Carboxylgruppe durch eine Schutzgruppe geschützt worden ist, die unter milden Bedingungen abgespalten werden kann) mit N-acyliertem Phenylglycin mit der allgemeinen Formel



oder einem reaktiven Derivat davon, hergestellt durch die Umsetzung von Phenylglycin und der Carbonsäure mit der allgemeinen Formel RCOOH oder deren reaktivem Derivat, und wenn das Reaktionsprodukt die Schutzgruppe besitzt, durch Abspalten der Schutzgruppe durch ein bekanntes Verfahren, hergestellt werden.

Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele näher verdeutlicht.

Beispiel 1:

In 20 ml Dichlormethan wurde 2,0 g Ampicillin-Trihydrat suspendiert. Dann wurde zu der Suspension 1 g wasserfreies Magnesiumsulfat, 1,05 ml Triäthylamin zu dem Gemisch unter Rühren hinzugegeben. Nach Durchrühren der Mischung während 20 Minuten bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert. Das so abgetrennte Magnesiumsulfat wurde mit 5 ml Dichlormethan gewaschen. Das für das Waschen benutzte Dichlormethan wurde mit dem in der vorigen Stufe abgetrennten Filtrat vereinigt, und es wurde eine Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz erhalten.

Getrennt hiervon wurde 1,16 g 1-Äthyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthylidin-3-carbonsäure in 30 ml Dichlormethan aufgelöst und dann wurde 0,73 ml Triäthylamin zu der Lösung hinzugegeben. Die Lösung wurde auf -20°C abgekühlt und dann wurde 5 ml Dichlormethan, welches 0,5 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, tropfenweise zu der Lösung unter Rühren hinzugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Dann wurde zu der Lösung tropfenweise die Lösung des Ampicillin-Triäthylamin-Salzes zugegeben, hergestellt in der vorstehenden Stufe bei Temperaturen von -20°C bis -15°C und nach Entfernen des Kühlbades wurde das erhaltene Gemisch 2,5 Std. bei Raumtemperatur durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 50 ml kaltem Wasser aufgelöst.

Die wässrige Lösung wurde auf pH 2 mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure eingestellt und die dabei gebildeten Niederschläge wurden zweimal mit 20 ml Äthylacetat extra-

hiert. Die Äthylacetatextrakte wurden miteinander vereinigt und dreimal jeweils mit 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen der Äthylacetat-Phase, die abgetrennt wurde und wobei als Trockenmittel wasserfreies Magnesiumsulfat Verwendung fand, wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat tropfenweise hinzugegeben solange bis keine weitere Abscheidung von weißen gebildeten Kristallen erfolgte.

Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit Äthylacetat und dann mit Äther gewaschen. Sie wurden getrocknet. Es wurde 1,86 g der weißen, pulverigen Kristalle von D-α-(1-Äthyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthylidin-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

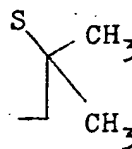
Ausbeute: 63,6%


Schmelzpunkt: 224-226°C (unter Zersetzung)

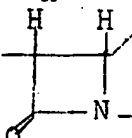
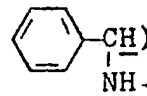
Infrarot-Absorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1760 (β-Lactam), 1680-1640 Bereich (Amid, Keton),
1600 (Carboxylat, aromatischer Ring).

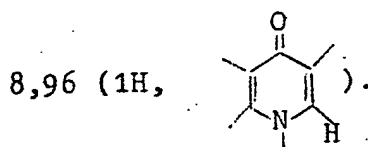
Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D₆-DMSO):

δ: 1,36(3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N} <$), 1,49 (6H, ) , 3,90

(1H, ) , 4,57 (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N} <$), 5,36

(2H, ) , 6,04 (1H, ) , etwa 7,4

(6H, aromatischer Ring)



Beispiel 2:

In 40 ml Hexamethylphosphoramid wurde 1,02 g 1-Methyl-4-chinolone-3-carbonsäure suspendiert. Dann wurde 0,73 ml Triäthylamin zu der Suspension zugefügt. Das Gemisch wurde für etwa 30 Minuten durchgerührt. Nach dem Abkühlen der Suspension auf 0-5°C wurde 5 ml Dichlormethan, welches 0,5 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, tropfenweise zu der Suspension hinzugegeben, und das Gemisch wurde 1 Std. bei der gleichen Temperatur, wie vorstehend angegeben, durchgerührt. Zu dem Reaktionsprodukt wurde die Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz (hergestellt durch Verwendung von 2,0 g Ampicillin-Trihydrat gemäß dem Verfahren nach Beispiel 1 bei 0-3°C) hinzugegeben und danach wurde das Kühlbad entfernt und nach 3 Stunden das Gemisch bei Raumtemperatur durchgerührt. Die unlöslichen Anteile wurde abfiltriert und mit 5 ml Dichlormethan gewaschen. Das für das Waschen verwendete Dichlormethan wurde mit dem Filtrat vereinigt. Dann wurde hierzu 30 ml Dichlormethan, 80 ml Eiswasser und dann 10%ige Chlorwasserstoffsäure tropfenweise zu dem Gemisch unter Rühren hinzugegeben. Die hierdurch gebildete wässrige Phase wurde auf pH 2 eingestellt. Nach genügendem Durchschütteln wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt und dreimal mit je 20 ml kaltem Wasser gewaschen. Das Produkt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeengt.

Das so erhaltene, zurückgebliebene ölige Material wurde in 30 ml Äthylacetat aufgelöst. Unter Rühren der Lösung

wurde n-Butanolösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat tropfenweise und unter Rühren hinzugegeben bis keine weitere Abscheidung der gebildeten weißen Kristalle erfolgte.

Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und dann mit Äthylacetat und Äther gewaschen. Es wurde getrocknet. Es wurde 1,93 g D-α-(1-Methyl-4-chinolon-3-carboxylamino)-benzylpenicillin-Natrium als weißes, pulveriges, kristallines Material erhalten.

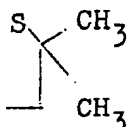
Ausbeute: 70,0%

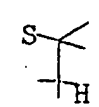
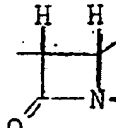
Schmelzpunkt: 230-233°C (unter Zersetzung)

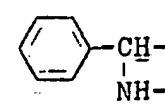
Infrarotabsorptionsspektrum:

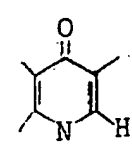
KBr
 $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1760 (β-Lactam), 1660 Bereich (Amid, Keton),
 1600 (Carboxylat, aromatischer Ring).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D₆-DMSO):

δ: 1,50 (6H, ) , 3,54 (3H, CH₃-N<), 3,98

(1H, ) , 5,40 (2H, ) , 6,06 (1H,

) , etwa 7,4 (6H, aromatischer Ring),

8,81 (1H, ))

Beispiele 3 - 20:

Die herzustellenden Verbindungen dieser Erfindung wurden durch Umsetzung von Ampicillin-Trihydrat und einer äquimolaren Menge von Dihydropyridincarbonsäurederivaten gemäß dem Verfahren, wie es im Beispiel 2 beschrieben ist, hergestellt. Die hergestellten Verbindungen, die Reaktionsteilnehmer, die Ausbeuten in % und die Schmelzpunkte der hergestellten Produkte sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt wiedergegeben.

Beispiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Ausbeute (%)	Eigenschaften des hergestell- ten Produktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
3	α -(6-Methyl-4- chinolon-3-car- bonylamino)benzyl- penicillin-Natrium	6-Methyl-4-chinolon- 3-carbonsäure	60,0	weiße, pulverige Kristalle	220-224
4	α -(1,6,7-Trimethyl- 4-chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Kalium	1,6,7-Trimethyl-4- chinolon-3-carbon- säure	36,4	gelbe, pulverige Kristalle	182-188
5	α -(8-Trifluormethyl- 4-chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Natrium	8-Trifluormethyl-4- chinolon-3-carbon- säure	40,7	weiße, pulverige Kristalle	206-210
6	α -(7-Trifluormethyl-1- methyl-4-chinolon-3- carbonylamino)benzyl- penicillin-Natrium	7-Trifluormethyl-1- methyl-4-chinolon- 3-carbonsäure	59,0	weiße, pulverige Kristalle	220-223

Beispiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Ausbeute (%)	Eigenschaften des hergestell- ten Produktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
7	α -(6-Chlor-1-methyl- 4-chinolon-3-carbonyl- amin)benzylpenicillin- Natrium	6-Chlor-1-methyl-4- chinolon-3-carbon- säure	62,0	schwach gelb- liche pulverige Kristalle	238-242
8	α -(8-Chlor-1-methyl- 4-chinolon-3-carbonyl- amin)benzylpenicillin- Natrium	8-Chlor-1-methyl-4- chinolon-3-carbon- säure	57,3	weiße pulverige Kristalle	228-232
9	α -(6,7-Dichlor-1-methyl- 4-chinolon-3-carbonyl- amin)benzylpenicillin- Natrium	6,7-Dichlor-1-methyl- 4-chinolon-3-carbon- säure	45,6	weiße pulverige Kristalle	247-254
10	α -(1-Äthyl-6-nitro-4- chinolon-3-carbonyl- mino)benzylpenicillin- Kalium	1-Äthyl-6-nitro-4-chino- lon-3-carbonsäure	91,0	gelbe, pulverige Kristalle	236-240

2322750

Beispiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Ausbeute (%)	Eigenschaften des hergestell- ten Produktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
11	α -(1-Äthyl-7-nitro-4- chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Kalium	1-Äthyl-7-nitro-4-chino- lon-3-carbonsäure	91,3	gelbe pulverige Kristalle	260-268
12	α -(1,6-Dimethyl-4-chi- nolon-3-carbonylamino)- benzylpenicillin-Na- trium	1,6-Dimethyl-4-chinolon- 3-carbonsäure	73,6	weiße pulverige Kristalle	224-226
13	α -(6-Äthoxy-1-methyl-4- chinolon-3-carbonylamino)- benzylpenicillin-Natrium	6-Äthoxy-1-methyl-4- chinolon-3-carbonsäure	65,0	weiße pulverige Kristalle	215-218
14	α -(1-Äthyl-6-methylthio- 4-chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Kalium	1-Äthyl-6-methylthio-4- chinolon-3-carbonsäure	83,3	weiße pulverige Kristalle	223-228

309848/1180

Beispiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Ausbeute (%)	Eigenschaften des hergestell- ten Produktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
15	α -(1-Äthyl-7-methylthio-4-chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Kalium	1-Äthyl-7-methylthio-4- chinolon-3-carbonsäure	80,0	weiße pulverige Kristalle	214-221
16	α -(6-Acetyl-4-chinolon-3- carbonylamino)benzyl- penicillin-Natrium	6-Acetyl-4-chinolon-3- carbonsäure	56,5	gelbe pulverige Kristalle	215-220 -21-
17	α -(6-Acetylamino-4-chino- lon-3-carbonylamino)ben- zylpenicillin-Natrium	6-Acetylamino-4-chinolon- 3-carbonsäure	32,3	schwach gelbe pulverige Kristalle	240-245
18	α -(6-Acetylamino-1-methyl-4- chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Natrium	6-Acetylamino-1-methyl-4- chinolon-3-carbonsäure	87,5	weiße pulverige Kristalle	220-224

Beispiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Ausbeute (%)	Eigenschaften des hergestell- ten Produktes	Schmelz- punkt (unter Zer- setzung) (°C)
19	α -(Äthyl-7-methylsulfonyl-4-chinolon-3-carbonylamino)-benzylpenicillin-Kalium	1-Äthyl-7-methylsulfonyl-4-chinolon-3-carbonsäure	91,0	weiße pulverige Kristalle	212-215
20	α -(4-Oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-3-carbonylamino)-benzylpenicillin-Natrium	4-Oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-3-carbonsäure	62,4	weiße pulverige Kristalle	215-218

Beispiel 21:

In 40 ml Hexamethylphosphoramid wurde 1,09 g 1-Äthyl-4-chinolon-3-carbonsäure suspendiert. Dann wurde 0,73 ml Triäthylamin zu der Suspension hinzugefügt. Die so hergestellte Lösung wurde auf 0-5°C abgekühlt und 5 ml Dichlormethan, welches 0,5 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, wurde tropfenweise zu der Lösung unter Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1 Std. bei der gleichen Temperatur, wie vorstehend angegeben, noch durchgerührt. Dann wurde zu dem transparenten Reaktionsprodukt die Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz (hergestellt unter Verwendung von 2,0 g Ampicillin-Trihydrat gemäß dem Verfahren, welches im Beispiel 1 näher beschrieben ist, bei Temperaturen unterhalb von 5°C) hinzugefügt. Es wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch wurde 2 Std. bei Raumtemperatur durchgerührt.

Nach Zugabe von 30 ml Dichlormethan zu dem Reaktionsprodukt und dann von 80 ml Eiswasser wurde 10%ige Chlorwasserstoffsäure unter Rühren zu dem Gemisch hinzugefügt und die dadurch gebildete wässrige Phase wurde auf pH 2 eingestellt. Nach ausreichendem Durchschütteln des Gemisches wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt und dreimal jeweils mit 20 ml kaltem Wasser gewaschen. Das Produkt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeengt.

Der erhaltene ölige Rückstand wurde in 30 ml Äthylacetat aufgelöst. Dann wurde unter Rühren der erhaltenen Lösung n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-Hexanoat tropfenweise zu der Lösung hinzugefügt bis keine Abscheidung weißer Kristalle zu beobachten war.

Dann wurden die gebildeten Kristalle durch Filtration

abgetrennt. Sie wurden mit Äthylacetat und dann mit Äther gewaschen. Sie wurden getrocknet. Es wurde 1,90 g weißes pulveriges kristallines D- α -(1-Äthyl-4-chinolon-3-carboxy-
onlamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

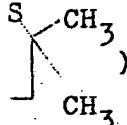
Ausbeute: 67,2%


Schmelzpunkt: 220-222°C (unter Zersetzung)

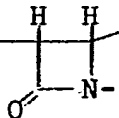
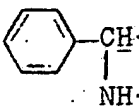
Infrarotabsorptionsspektrum:

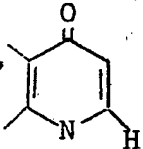
$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 1760 (β -Lactam), 1660 Bereich (Amid, Keton),
1600 (Carboxylat, aromatischer Ring).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum: (D_6 -DMSO)

δ : 1,36 (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$), 1,52 (6H, ) , 3,98

(1H, ) , 4,51 (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$), 5,40

(2H, ) , 6,08 (1H, ) 7,35-7,65

(6H, aromatischer Ring), 8,90 (1H, ) .

Beispiel 22:

Zu einer Suspension von 1,19 g 7-Chlor-1-methyl-4-chinolon-3-carbonsäure in 75 ml Hexamethylphosphoramid wurde 0,73 ml Triäthylamin hinzugegeben. Das Gemisch wurde für etwa 30 Min. durchgerührt. Die Suspension wurde auf 0-5°C abgekühlt. Dann wurde 5 ml Dichlormethan, welches 0,5 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, tropfenweise unter Rühren hinzugegeben. Dann wurde das Gemisch noch für eine weitere Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Nach tropfenweiser Zugabe der Lösung des Ampicillin-Triäthylamin-Salzes, hergestellt durch Verwendung von 2,0 g Ampicillin-Trihydrat gemäß dem Verfahren wie es im Beispiel 1 beschrieben ist bei 0-3°C, zu dem Reaktionsprodukt wurde das Kühlbad entfernt, und das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt.

Die unlöslichen Anteile wurden abfiltriert und mit 5 ml Dichlormethan gewaschen. Das zum Waschen verwendete Dichlormethan wurde mit dem vorstehend erhaltenen Filtrat vereinigt und dann wurde 50 ml Dichlormethan hinzugegeben. Dann wurde 150 ml Eiswasser, 10%ige Chlorwasserstoffsäure tropfenweise zu dem Gemisch unter Rühren hinzugegeben und die gebildete wässrige Phase wurde auf pH 2 eingestellt. Nach genügendem Durchschütteln wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt und dreimal jeweils mit 30,0 ml kaltem Wasser ausgewaschen. Das Produkt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in 30 ml Äthylacetat und n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben bis keine weitere Abscheidung von weißen gebildeten Kristallen erfolgte.

Die so gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Äthylacetat und dann mit Äther gewaschen. Sie wurden getrocknet. Es wurde 1,6 g weißes pulveriges kristallines D- α -(7-Chlor-1-methyl-4-chinolon-3-carboxyl-amino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Ausbeute: 54,6%

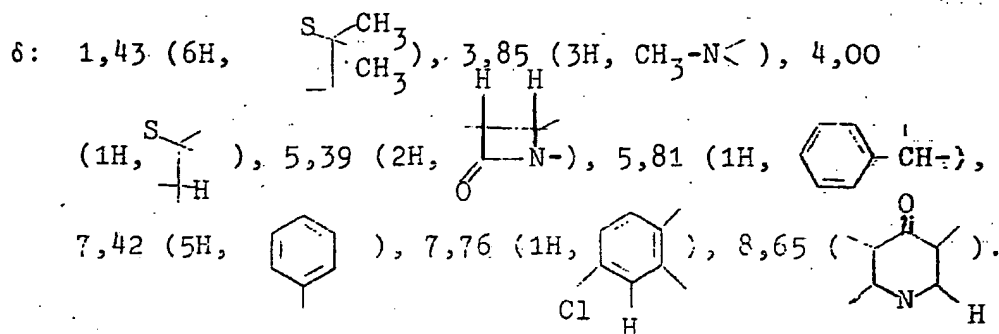
Schmelzpunkt: 240-243°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760 (β -Lactam), 1640 Bereich (Amid, Keton)

1595 (Carboxylat, aromatischer Ring).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum: (D₆-DMSO + D₂O)



Beispiel 23:

In einem Gemisch aus 25 ml Hexamethylphosphoramid und 25 ml Dichlormethan wurde 1,26 g 1-Äthyl-7-chlor-4-chinolon-3-carbonsäure suspendiert. Nach Zugabe von 0,73 ml Triäthylamin zu der Suspension wurde das Gemisch für etwa 30 Min. durchgerührt. Die Suspension wurde auf 0-5°C abgekühlt und dann wurde zu dem Ansatz tropfenweise 5 ml Dichlormethan, welches 0,5 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, unter Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt. Dann wurde tropfenweise zu dem erhaltenen Reaktionsprodukt die Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt durch Verwendung von 2,0 g Ampicillin-Trihydrat gemäß dem im Beispiel 1 angegebenen Verfahren bei 0-3°C, hinzugefügt; das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch wurde weiter für 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Die unlöslichen Anteile wurden abfiltriert und mit 5 ml Dichlormethan gewaschen. Das zum Waschen verwendete Dichlormethan wurde mit dem vorstehend erhaltenen Filtrat vereinigt. Dann wurde hierzu 30 ml Dichlormethan und dann 50 ml Eiswasser hinzugefügt. Zu diesem Ansatz wurde 10%ige Chlorwasserstoffsäure unter Rühren tropfenweise hinzugegeben und die gebildete wässrige Phase wurde auf pH 2 eingestellt. Nach genügendem Durchschütteln

wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt und dreimal jeweils mit 20 ml kaltem Wasser gewaschen. Das Produkt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeengt. Der erhaltene ölige Rückstand wurde in 30 ml Äthylacetat aufgelöst und dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat tropfenweise hinzugegeben bis in der Lösung keine weitere Abscheidung der gebildeten weißen Kristalle erfolgte.

Die so gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Sie wurden mit Äthylacetat und dann mit Äther gewaschen. Es wurde getrocknet. Es wurde 1,85 g weißes pulveriges kristallines D- α -(1-Äthyl-7-chlor-4-chinolon-3-carboxylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Ausbeute: 61,7%

Schmelzpunkt: 235-242°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 1765 (β -Lactam), 1655 Bereich (Amid, Keton), 1600 (Carboxylat, aromatischer Ring).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 1,38 (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}^<$), 1,45 (6H, S-CH_3), 3,90 (1H, $\text{S-CH}_2\text{-H}$), 4,44 (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}^<$), 5,35 (2H, $\text{CH}_2\text{-N}^<$), 5,98 (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-}$), 7,35 (5H, C_6H_5), 8,00 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$), 8,84 (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$).

Beispiel 24:

Zu einer Suspension aus 1,28 g 7-Trifluormethyl-4-chinolon-3-carbonsäure in 80 ml Dichlormethan wurde 0,73 ml Triäthylamin hinzugegeben. Nach dem Abkühlen der Lösung auf Temperaturen bei -20°C bis -10°C wurde 5 ml Dichlormethan, welches 0,5 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, tropfenweise zu der Lösung unter Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Std. bei der gleichen Temperatur durchgerührt. Dann wurde tropfenweise zu dem Reaktionsprodukt die Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt durch Verwendung von 2,0 g Ampicillin-Trihydrat gemäß dem Verfahren, welches im Beispiel 1 angegeben ist bei -20°C bis -15°C , hinzugefügt und das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch wurde 2,5 Std. bei Raumtemperatur durchgerührt.

Durch Behandlung des Reaktionsproduktes in der Art und Weise, wie dieses im Beispiel 1 beschrieben ist, wurde 1,32 g weißes pulveriges kristallines D- α -(7-Trifluormethyl-4-chinolon-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Ausbeute: 43,6%

Schmelzpunkt: $245-250^{\circ}\text{C}$ (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1765 (B-Lactam), 1740-1750 Bereich (Amid, Keton), 1605 (Carboxylat, aromatischer Ring).

Beispiel 25:

Zu einer Suspension von 1,16 g 6-Äthoxy-4-chinolon-3-carbonsäure in 25 ml Hexamethylphosphoramid wurde 0,73 ml Triäthylamin hinzugefügt. Das Gemisch wurde für etwa 30 Min. durchgerührt. Die Suspension wurde auf $0-5^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 5 ml Dichlormethan, welches 0,5 ml Äthylchlor-

carbonat enthielt, wurde tropfenweise zu der Suspension unter Rühren hinzugefügt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Dann wurde tropfenweise zu dem Reaktionsprodukt die Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt unter Verwendung von 2,0 g Ampicillin-Trihydrat gemäß dem Verfahren, welches im Beispiel 1 angegeben ist, bei 0-3°C hinzugefügt. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Durch Behandlung des Reaktionsproduktes in der gleichen Weise, wie es im Beispiel 5 angegeben ist, wurde 1,50 g weißes, pulveriges, kristallines D- α -(6-Äthoxy-4-chinolon-3-carboxylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Ausbeute: 51,6%

Schmelzpunkt: 205-211°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1765 (β -Lactam) 1670-1640 Bereich (Amid, Keton), 1605 (Carboxylat, aromatischer Ring).

Beispiel 26:

In 7 ml Dichlormethan wurde 403 mg Ampicillin-Trihydrat und 200 mg wasserfreies Magnesiumsulfat suspendiert. Dann wurde 0,21 ml Triäthylamin zu der Suspension hinzugegeben. Nach Durchrühren des Gemisches für 20 Minuten bei Raumtemperatur wurde Magnesiumsulfat abfiltriert. Das abfiltrierte Magnesiumsulfat wurde mit einer kleinen Menge Dichlormethan gewaschen. Das zum Waschen verwendete Dichlormethan wurde mit dem Filtrat vereinigt und es wurde Ampicillin-Triäthylamin-Salzlösung erhalten.

In einem Gemisch aus 6 ml Hexamethylphosphoramid, 4 ml Dichlormethan und 10 ml Dioxan wurde 260 mg 6-Methyl-

6,9-dihydro-9-oxoisothiazolo [4,3-f] chinolin-8-carbonsäure suspendiert. Dann wurde 0,14 ml Triäthylamin dazugegeben und das Gemisch wurde für etwa 1 Stunde durchgerührt.

Die Suspension wurde auf 0-5°C abgekühlt und dann wurde tropfenweise zu der Suspension 2 ml Dichlormethan, welches 0,1 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, unter Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt. Dann wurde zu dem Reaktionsprodukt die Lösung des bei 0-5°C vorstehend hergestellten Ampicillin-Triäthylamin-Salzes hinzugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Nach Zugabe von 30 ml Dichlormethan wurden die unlöslichen Anteile abfiltriert und mit einer kleinen Menge Dichlormethan ausgewaschen. Das zum Waschen verwendete Dichlormethan wurde mit dem Filtrat vereinigt und dann wurde 30 ml Eiswasser hinzugegeben. Zu dem Gemisch wurde 10%ige Chlorwasserstoffsäure tropfenweise unter Rühren hinzugegeben und die dadurch gebildete wässrige Phase wurde auf pH 2 eingestellt.

Nach genügendem Durchschütteln des Gemisches wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt und jeweils dreimal mit 10 ml kaltem Wasser ausgewaschen. Das Produkt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 10 ml Äthylacetat aufgelöst. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugefügt bis keine weitere Abscheidung der gebildeten weißen Kristalle erfolgte.

Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Sie wurden mit Äthylacetat und dann mit Äther gewaschen und

etrocknet. Es wurde 280 mg weißes, pulveriges, kristallines D- α -(6-Methyl-6,9-dihydro-9-oxoisothiazolo [4,3-f]-chinolin-8-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

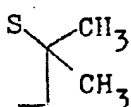

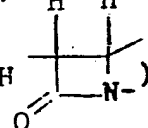

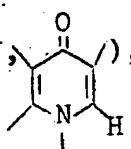
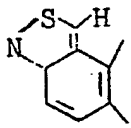
Ausbeute: 45,6%

Schmelzpunkt: 235-242°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 1770 (β -Lactam), 1660 Bereich (Amid, Keton)
1660 Bereich (Carboxylat, aromatischer Ring).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,48 (6H, , 4,03 (1H, , 5,42 (2H ,
5,98 (1H, , etwa 7,45 (6H, aromatischer Ring H), 8,60 (1H, , 10,54 (1H, ).

Beispiel 27:

In 10 ml Hexamethylphosphoramid wurde 260 mg 6-Methyl-6,9-dihydro-9-oxothiazolo [5,4-f] chinolin-8-carbonsäure suspendiert. Dann wurde 0,14 ml Triäthylamin hinzugegeben und das Gemisch wurde etwa 1 Stunde durchgerührt.

Die Suspension wurde auf 0-5°C abgekühlt. Dann wurde zu der Suspension tropfenweise 2 ml Dichlormethan, welches 0,1 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, unter Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt. Dann wurde tropfenweise zu dem Reaktionsprodukt die Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz unter Verwendung von 403 mg Ampicillin-Trihydrat

gemäß dem Verfahren, welches im Beispiel 26 angegeben ist, bei 0-5°C hergestellt, hinzugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Nach Zugabe von 30 ml Dichlormethan wurden die unlöslichen Anteile durch Filtration abgetrennt. Diese wurden mit einer kleinen Menge Dichlormethan ausgewaschen. Das zum Waschen verwendete Dichlormethan wurde mit dem Filtrat vereinigt. Dann wurde hierzu 30 ml Eiswasser hinzugefügt. Es wurde 10%ige Chlorwasserstoffsäure tropfenweise zu dem Gemisch unter Rühren hinzugegeben und die dadurch gebildete wässrige Phase wurde auf pH 2 eingestellt. Nach Abfiltrieren einer kleinen Menge der Niederschläge wurde die erhaltene Dichlormethan-Phase abgetrennt und dreimal mit je 10 ml kaltem Wasser ausgewaschen. Das Produkt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 10 ml Äthylacetat aufgelöst und dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat tropfenweise zu der Lösung hinzugefügt bis keine weitere Abscheidung der gebildeten weißen Kristalle erfolgt.

Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit Äthylacetat gewaschen. Dann wurde mit Äther nachgewaschen. Es wurde getrocknet. Es wurden 263 mg weiße pulverige Kristalle von Di- α -(6-Methyl-6,9-dihydro-9-oxothiazolo-[5,4-f]chinolin-8-carbonylamino)-benzylpenicillin-Natrium erhalten.

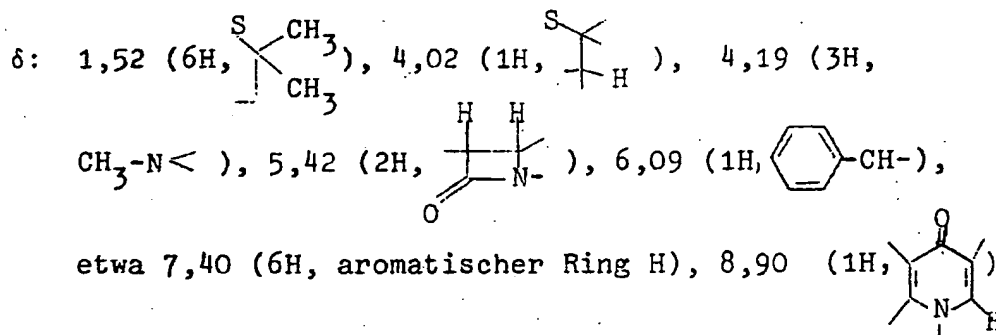
Ausbeute: 42,9%

Schmelzpunkt: 258-260°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

ν_{max} KBr cm^{-1} : 1765 (β -Lactam), 1655 Bereich (Amid, Keton),
1610-1600 (Carboxylat, aromatischer Ring),

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):



Beispiel 28:

In 20 ml 50%igem Alkohol wurde 300 mg 6-Äthyl-3-methyl-2,9-dioxo-2,3,6,9-tetrahydrothiazolo[5,4-f]chinolin-8-carbonsäure suspendiert. Dann wurde 0,6 ml Triäthylamin zu der Suspension hinzugefügt. Das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde weißes pulveriges Triäthylamin-Salz erhalten.

Nach Suspendieren des Triäthylamin-Salzes, welches vorstehend erhalten wurde, in 15 ml Hexamethylphosphoramid und weiterer tropfenweiser Zugabe zu der Suspension von 0,2 ml Triäthylamin wurde das Gemisch auf $0-5^{\circ}C$ abgekühlt. Es wurde dann 2 ml Dichlormethan, welches 0,1 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Dann wurde nach tropfenweiser Zugabe zu dem Reaktionsprodukt die Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt unter Verwendung von 403 mg Ampicillin-Trihydrat, gemäß dem Verfahren, welches im Beispiel 6 und 20 angegeben ist, bei $0-5^{\circ}C$ hinzugefügt. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde 30 ml Dichlormethan zu dem Produkt hinzugegeben und die unlöslichen Anteile wurden durch

Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde nach dem gleichen Verfahren, wie im Beispiel 26 beschrieben, weiterbehandelt. Es wurde 145 mg der weißen, pulverigen Kristalle aus D- α -(6-Äthyl-2,3,6,9-tetrahydro-3-methyl-2,9-dioxothiazolo [5,4-f]-chinolin-8-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Ausbeute: 22,0%

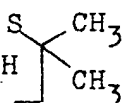

Schmelzpunkt: 247-249°C (unter Zersetzung)

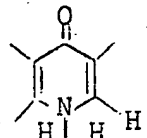
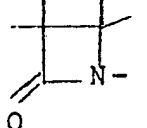
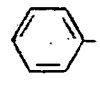
Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1765 (β -Lactam), 1650 Bereich (Amid, Keton),
1600 (Carboxylat, aromatischer Ring)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO)

δ : 1,23 (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}<$), etwa 7,4 (6H, aromatischer

Ring H), 1,48 (6H, ) , 3,90 (1H, ) , 8,85

(1H, ) , 4,48 (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}<$), 5,35
(2H, ) , 6,03 (1H, ) .

Beispiele 29-47:

Die herzustellenden Verbindungen dieser Erfindung wurden durch Umsetzung von Ampicillin-Trihydrat und äquimolaren Mengen von Dihydropyridincarbonsäurederivaten nach dem gleichen Verfahren, wie dies im Beispiel 2 angegeben ist, hergestellt.

Die so hergestellten Verbindungen, die verwendeten Reaktionsteilnehmer bei der Umsetzung, die Ausbeuten in %

2322750

- 35 -

und die Schmelzpunkte der hergestellten Verbindungen
sind in der folgenden Tabelle kurz zusammengefaßt wie-
dergegeben.

309848/1180

2322750

Bei- spiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Aus- beute (%)	Eigen- schaften des her- gestell- ten Pro- duktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
29	α -(7-Methyl-4-chinolon-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium	7-Methyl-4-chinolon-3-carbonsäure	59,7	weiße, pulverige Kristalle	219-230
30	α -(7-Acetyl-4-chinolon-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium	7-Acetyl-4-chinolon-3-carbonsäure	68,0	weiße, pulverige Kristalle	210-217
31	α -(7-Nitro-4-chinolon-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Kalium	7-Nitro-4-chinolon-3-carbonsäure	74,5	braune, pulverige Kristalle	270-277
32	α -(7-Methylthio-4-chinolon-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Kalium	7-Methylthio-4-chinolon-3-carbonsäure	66,6	weiße, pulverige Kristalle	245-248

309848/1180

Bei- spiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Aus- beute (%)	Eigen- schaften des her- gestellten Pro- duktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
33	α -(7-Acetylamino-4- chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Natrium	7-Acetylamino- 4-chinolon-3- carbonsäure	41,0	schwach gelbe pulverige Kristalle	256-260
34	α -(6-Äthoxycarbonyloxy- 4-chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Natrium	6-Äthoxycarbonyl- oxy-4-chinolon- 3-carbonsäure	76,3	weiße, pulverige Kristalle	218-223
35	α -(6,7-Dichlor-4-chinolon- 3-carbonylamino)benzyl- penicillin-Natrium	6,7-Dichlor-4- chinolon-3-carbon- säure	73,5	schwach gelbe pulverige Kristalle	237-250
36	α -(1-Oxo-2,4-dihydrobenzo- [f] chinolin-2-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Natrium	1-Oxo-1,4-dihydro- 67,4 benzo [f] - chinolin- 2-carbonsäure	67,4	weiße, pulverige Kristalle	236-242

Bei spiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Aus- beute (%)	Eigen- schaften des herge- stellten Produktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
37	α -(4-Oxo-1,4-dihydro- benzo [h] chinolin-3- carbonylamino)benzyl- penicillin-Kalium	4-Oxo-1,4-dihydro- benzo [h] chinolin-3-carbon- säure	63,5	weiße, pulverige Kristalle	243-247
38	α -(1-Acetyl-8-oxo- 2,3,5,8-tetrahydropyrrolo- [2,3-g] chinolin-7- carbonylamino)benzyl- penicillin-Natrium	1-Acetyl-8-oxo- 2,3,5,8-tetra- hydropyrrolo [2,3-g]- chinolin-7-carbon- säure	62,4	gelbe, pulverige Kristalle	258-263
39	α -(6-Äthyl-9-oxo-6,9- dihydrofuro [3,2-f]- chinolin-8-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Natrium	6-Äthyl-9-oxo-6,9- dihydrofuro [3,2-f]- chinolin-8-carbon- säure	43,6	gelbe, pulverige Kristalle	235-238

Bei- spiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Aus- beute (%)	Eigen- schaften des her- gestell- ten Pro- duktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
40	α -(4-Oxo-1,4-dihydro- 1,5-naphthyridin-3-car- bonylamino)benzylpeni- cillin-Kalium	4-Oxo-1,4-di- hydro-1,5-naph- thyridin-3-car- bonsäure	55,2	braune, pul- verige Kristalle	237-243
41	α -(4-Oxo-1,4-dihydro- 1,6-naphthyridin-3-car- bonylamino)benzylpeni- cillin-Kalium	4-Oxo-1,4-dihydro- 59,1 1,6-naphthyridin- 3-carbonsäure		weiße, pul- verige Kristalle	211-218
42	α -(4-Oxo-1,4-dihydro- 1,7-naphthyridin-3- carbonylamino)benzyl- penicillin-Kalium	4-Oxo-1,4-dihydro- 52,0 1,7-naphthyridin- 3-carbonsäure		schwach gelb- lich-braune pulverige Kristalle	219-225

Bei- spiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Aus- beute (%)	Eigen- schaften des her- gestell- ten Pro- duktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
43	α -(4-chinolon-3-car- bonylamino)-benzyl- penicillin-Natrium	4-Chinolon-3- carbonsäure	67,0	weiße, pul- verige Kristalle	221-226
44	α -(1,7-Dimethyl-4- chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpeni- cillin-Natrium	1,7-Dimethyl-4- chinolon-3-car- bonsäure	52,4	weiße, pulverige Kristalle	236-242
45	α -(1-Methyl-6-methoxy- 4-chinolon-3-carbonyl- amino)benzylpenicillin- Natrium	1-Methyl-6-methoxy- 4-chinolon-3-car- bonsäure	54,3	braune, pulverige Kristalle	220-223

2322750

Bei- spiel Nr.	Hergestelltes Produkt	Reagenz	Aus- beute (%)	Eigen- schaften des her- gestellten Produktes	Schmelzpunkt (unter Zer- setzung) (°C)
46	α -(6-Methoxy-4-chinolon- 3-carbonylamino)-benzyl- penicillin-Natrium	6-Methoxy-4- chinolon-3- carbonsäure	58,2	weiße, pulverige Kristalle	225-229
47	α -(7-Methoxy-4-chinolon- 3-carbonylamino)benzyl- penicillin-Natrium	7-Methoxy-4- chinolon-3- carbonsäure	52,6	weiße, pulverige Kristalle	210-217

309848/1180

Beispiel 48:

In 100 ml Dichlormethan wurde 10 g Ampicillin-Trihydrat suspendiert. Zu der Suspension wurde 3 g wasserfreies Magnesiumsulfat, 8,75 ml Triäthylamin zu dem Gemisch unter Rühren hinzugefügt. Das Gemisch wurde 5 Minuten bei Raumtemperatur durchgerührt und danach wurde das Magnesiumsulfat durch Filtration abgetrennt und mit 5 ml Dichlormethan gewaschen. Das zum Waschen benutzte Dichlormethan wurde mit dem vorstehend genannten Filtrat vereinigt, und es wurde eine Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz erhalten.

Die Lösung wurde auf -20°C abgekühlt. Dann wurde 7,7 g 7-Dimethylamino-4-chinolon-3-carbonsäurechlorid und 10 ml Dichlormethan-Lösung von 3,5 ml Triäthylamin abwechselnd zu der Lösung bei -20°C bis -25°C im Verlaufe von 30 Minuten hinzugefügt. Danach wurde das Reaktionsprodukt eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt und bei niedriger Temperatur eingeengt und vermindertem Druck.

Der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Eiswasser aufgelöst und dann wurde zu der Lösung 100 ml n-Butanol und 100 ml Äthylacetat hinzugefügt. Es wurde hierzu weiter tropfenweise 6 n Chlorwasserstoffsäure unter Rühren hinzugegeben und die gebildete wässrige Phase wurde auf pH 3 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und zweimal mit je 50 ml kaltem Wasser gewaschen. Dann wurde nach Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat, 8 ml n-Butanol-Lösung von Kalium-2-äthylhexanoat (die 25 mMol von Kalium-2-äthylhexanoat pro 1 ml enthielt) hinzugegeben und die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Die so erhaltenen Kristalle wurden mit Äthylacetat gewaschen und dann mit Äther nachgewaschen. Sie wurden getrocknet.

Es wurde 10,5 g hellgelbes, pulveriges, kristallines D- α -(7-Dimethylamino-4-chinolon-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Kalium erhalten.

Ausbeute: 70,3%

Schmelzpunkt: 244-249°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1760 (β -Lactam), 1660 Bereich (Amid, Keton),
1600 (Carboxylat).

Beispiel 49:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 13,8 g Ampicillin-Trihydrat, 10,2 g wasserfreiem Magnesiumsulfat, 7,15 ml Triäthylamin und 240 ml Dichlormethan, während einer Stunde bei Raumtemperatur, wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert. Es wurde eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz erhalten.

In 100 ml Hexametapol wurde 5,2 g N-Methyl-2-pyridon-3-carbonsäure und dann 4,76 ml Triäthylamin zu der Lösung hinzugegeben. Dann wurde tropfenweise zu der Lösung 50 ml Dichlormethan-Lösung von 3,06 ml Äthylchlorcarbonat bei 0 bis 5°C hinzugegeben. Das Gemisch wurde 40 Minuten bei der gleichen Temperatur durchgerührt. Dann wurde die vorstehend hergestellte Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz tropfenweise zu der Lösung bei 0 bis 5°C hinzugefügt. Das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt.

Nach Zugabe von 200 ml Dichlormethan und 200 ml Eiswasser zu dem Reaktionsprodukt und Ansäuern des Gemisches mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt. Die so erhaltene Dichlormethan-Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Dann

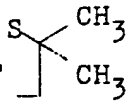
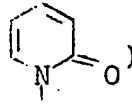

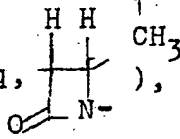
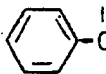
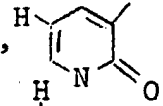

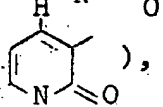
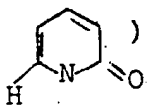
wurde sie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in 150 ml Äthylacetat aufgelöst und dann wurde Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben, wodurch ein Niederschlag gebildet wurde. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und aus Methanol-Äther umgefällt, wodurch 4,4 g weißes Pulver aus α -(N-Methyl-2-pyridon-3-carboxylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 201-208°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 3440 (NH,OH), 1765 (β -Lactam), 1655 (Amid, Keton), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + H_2O):

δ : 1,45, 156 (6H, ) , 3,68 (3H, ) ,
4,08 (1H, s, ) , 5,50 (2H, q, ) , 5,92
(1H, s, ) , 6,68 (1H, t, ) ,
7,52 (5H, ) , 8,10 (1H, q, ) ,
8,50 (1H, q, ) .

Beispiel 50:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 806 mg Ampicillin-Trihydrat, 600 mg Magnesiumsulfat, 0,42 ml Triäthylamin und 14 ml Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtempera-

tur wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert. Es wurde eine Dichlormethan-Lösung des Ampicillin-Triäthylamin-Salzes erhalten.

Zu einer Lösung, die durch Zugabe von 0,28 ml Triäthylamin zu 5 ml Hexametapol-Lösung von 278 mg 2-Hydroxynicotinsäure hergestellt war, wurde tropfenweise 5 ml Dichlormethan-Lösung von 0,18 ml Äthylchlorcarbonat bei 0 bis 5°C tropfenweise hinzugegeben und das Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

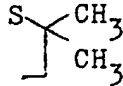

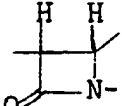
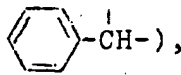

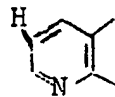
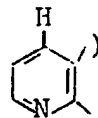
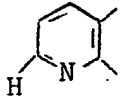
Zu der Lösung wurde tropfenweise die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, welche in der vorstehend genannten Stufe bei 0 bis 5°C hergestellt wurde, zugegeben und das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Durch Behandlung des Gemisches, wie in Beispiel 49 angegeben, und durch Umfällung aus Methanol-Äther wurde 450 mg weißes Pulver aus α -(2-Hydroxynicotinoylamino)benzyl-penicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 217-223°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430 (OH, NH), 1765 (β -Lactam), 1660 (Amid, Keton), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,45, 1,56 (6H, , 4,08 (1H, s, , 5,50 (2H, q, , 5,94 (1H, s, , 7,52 (6H,  + , 8,05 (1H, q, , 8,60 (1H, q, ).

Beispiel 51:

Zu 14 ml Dichlormethan wurde 806 mg Ampicillin-Trihydrat, 600 mg Magnesiumsulfat und 0,42 ml Triäthylamin hinzugegeben. Nach Durchrühren des Gemisches für eine Stunde bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abgetrennt. Hierdurch wurde eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz erhalten.

In 20 ml Hexametapol wurde 278 mg 4-Hydroxy-picolinsäure suspendiert. Es wurde 0,28 ml Triäthylamin zu der Suspension hinzugefügt und das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgerührt. Die so erhaltene transparente Lösung wurde auf 0 bis 5°C mit Eiswasser abgekühlt. 5 ml Dichlormethan-Lösung von 0,18 ml Äthylchlorcarbonat wurde tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben und das Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

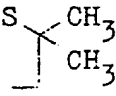

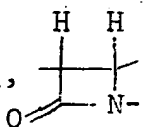
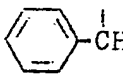
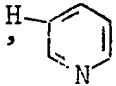
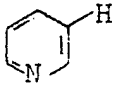


Zu der so hergestellten Lösung wurde tropfenweise die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, in der vorstehend genannten Stufe bei 0 bis 5°C hergestellt, hinzugefügt, und das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Durch Behandlung des Reaktionsgemisches, wie im Beispiel 49 angegeben, und durch Umfällung aus Methanol-Äther wurde 200 mg des hellgelben Pulvers aus α -(4-Hydroxypicolinoylamino)benzylphenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 227-230°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

KBr
 ν_{\max} cm^{-1} : 3430 (NH, OH), 1765 (β -Lactam), 1660 (Amid, Keton), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,42, 152 (6H, ) , 4,00 (1H, s, ) , 5,42, (2H, q, ) , 5,80 (1H, s, ) , 6,65 (1H, q, ) , 7,11 (1H, d, ) , 7,40 (5H, ) , 8,06 (1H, d, ) .

Beispiel 52:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 806 mg Ampicillin-Trihydrat, 600 mg Magnesiumsulfat, 0,42 ml Triäthylamin und 14 ml Dichlormethan während einer Stunde bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

In 15 ml Hexametapol wurde 278 mg 6-Hydroxy-Picolinsäure aufgelöst und nach Zugabe von 0,28 ml Triäthylamin zu der Lösung wurde das Gemisch auf 0 bis 5°C abgekühlt. Dann wurde zu dem Gemisch 5 ml Dichlormethan-Lösung von 0,18 ml Äthylchlorcarbonat hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt. Zu der Lösung wurde tropfenweise die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt in der vorstehend genannten Stufe bei 0 bis 5°C, tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt.

Durch Behandlung des Reaktionsgemisches, wie im Beispiel 49 angegeben, und durch Umfällung aus Methanol-Äther wurde 600 mg des hellgelben Pulvers aus α -(6-Hydroxy-

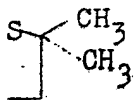
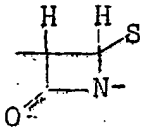
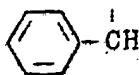
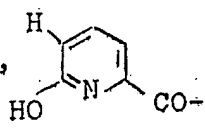
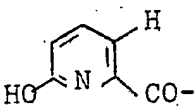

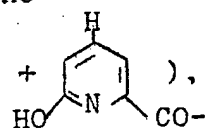
picolinoylamino)-benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 225-228°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH, OH), 1765 (β -Lactam), (Amid, Keton),
1595 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,44, 1,55 (6H, , 5,43 (2H, q, ,
5,90 (1H, s, , 6,65 (1H, q, ,
7,15 (1H, q, , 7,44 (6H,  + ,

Beispiel 53:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 1,45 g Ampicillin-Trihydrat, 1,1 g Magnesiumsulfat, 1,0 ml Triäthylamin und 20 ml Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

In einem Gemisch aus 5 ml Hexametapol und 5 ml Dichlormethan wurde 500 mg 5-Hydroxypicolinsäure aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,52 ml Triäthylamin hinzugegeben und das Gemisch wurde auf 0 bis 5°C abgekühlt. Zu der Lösung wurde 0,34 ml Äthylchlorcarbonat hinzugegeben und das Gemisch wurde 30 Min. bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Zu der so hergestellten Lösung wurde tropfenweise bei 0 bis 5°C die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Tri-

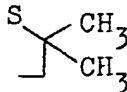
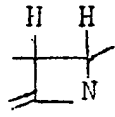
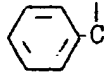

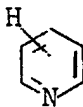
äthylamin-Salz, in der vorstehenden Stufe hergestellt, hinzugefügt. Nach Durchrühren des Gemisches für 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Gemisch über Nacht stehengelassen. Durch Behandlung des Reaktionsgemisches, wie im Beispiel 49 angegeben, und durch Umfüllung aus Methanol-Äther wurde 320 mg hellgelbes, pulveriges α -(5-Hydroxypicolinoylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 205 - 210°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (NH, OH), 1760 (β -Lactam), 1650 (Amid, Keton), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,46, 1,55 (6H, ) , 5,44 (2H, q, ) ,
5,95 (1H, s, ) , 7,41 (5H, ) , 7,80
(3H, m, ) .

Beispiel 54:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 2,0 g Ampicillin-Trihydrat, 1,5 g Magnesiumsulfat, 1,05 ml Triäthylamin und 30 ml Dichlormethan während einer Stunde bei Raumtemperatur wurde Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

In einem Gemisch aus 25 ml Dichlormethan und 10 ml Hexametapol wurde 697 mg 6-Hydroxynicotinsäure aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,72 ml Triäthylamin hinzugefügt. Das Gemisch wurde auf -10°C abgekühlt. Dann wurde 0,48 ml

Äthylchlorcarbonat tropfenweise zu der Lösung hinzugefügt und das Gemisch wurde 1,5 Std. bei -10°C durchgerührt.

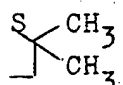
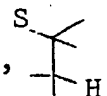
Zu der so hergestellten Lösung wurde die vorstehend hergestellte Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zugefügt und nach Durchrühren der Mischung für eine Stunde bei -10°C wurde das Gemisch über Nacht bei 2°C stengelassen. Dann wurde zu dem Reaktionsgemisch gesättigte, wässrige Natriumchlorid-Lösung hinzugefügt. Das Gemisch wurde mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die so gebildete Dichlormethan-Phase wurde abgetrennt. Sie wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Dann wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in Äthylacetat aufgelöst und eine Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat wurde zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Durch Abtrennen der Niederschläge durch Filtration wurde 1,0 g weißes, pulveriges α -(6-Hydroxynicotinoylamino)-benzylpenicillin-Natrium erhalten.

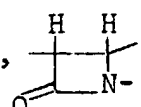
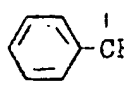
Schmelzpunkt: $229-235^{\circ}\text{C}$ (unter Zersetzung)

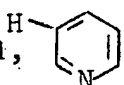
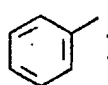
Infrarotabsorptionsspektrum:

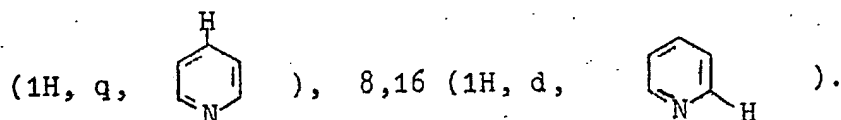
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH, OH), 1760 (β -Lactam), 1650 (Amid, Keton), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum: (D_6 -DMSO + D_2O)

δ : 1,42, 1,50 (6H, , 4,00 (1H, s, ,),

5,40 (2H, , 5,80 (1H, s, ,),

6,48 (1H, d, , 7,40 (5H, ,), 8,00



Beispiel 55:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 930 mg Ampicillin-Trihydrat, 0,5 ml Triäthylamin, 700 mg Magnesiumsulfat und 20 ml Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur wurde Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

In einem Gemisch aus 5 ml Hexametapol und 5 ml Dichlormethan wurde 320 mg 2-Hydroxyisonicotinsäure aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,32 ml Triäthylamin hinzugefügt und das Gemisch wurde auf 0 bis 5°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0,22 ml Äthylchlorcarbonat zu der Lösung wurde das Gemisch eine Std. durchgerührt.

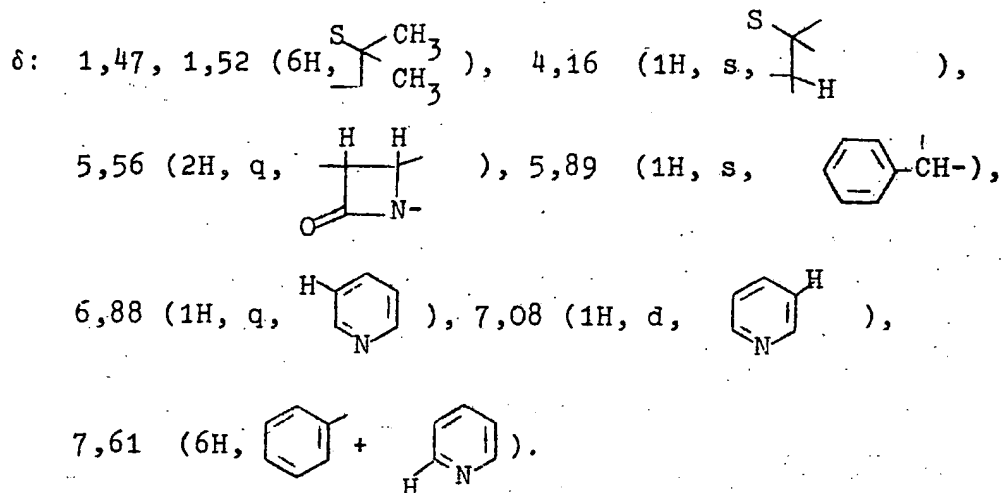
Zu der so hergestellten Lösung wurde tropfenweise die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz bei 0 bis 5°C hinzugegeben und das Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde durch Behandlung des Reaktionsgemisches, wie im Beispiel 49 angegeben, und Umfällung aus Methanol-Äther 210 mg weißes, pulveriges α -(2-Hydroxyisonicotinoylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 205-210°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350 (NH, OH), 1770 (β -Lactam), 1650 (Amid, Keton), 1610 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):



Beispiel 56:

In 60 ml Dichlormethan wurde 4,03 g Ampicillin-Trihydrat suspendiert. Dann wurde zu der Lösung 2,1 ml Triäthylamin und 4,0 g Magnesiumsulfat hinzugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgerührt. Dann wurde durch Abfiltrieren des Magnesiumsulfates eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz erhalten.

In einem Gemisch aus 30 ml Hexametapol und 30 ml Dichlormethan wurde 2,15 g 2-Hydroxy-5-phenylnicotinsäure aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 1,45 ml Triäthylamin hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf $-15^{\circ}C$ abgekühlt. Dann wurde 0,95 ml Äthylchlorcarbonat zu der Lösung hinzugegeben und das Gemisch wurde 1,5 Std. bei $-10^{\circ}C$ bis $-15^{\circ}C$ durchgerührt.

Zu der so hergestellten Lösung wurde langsam die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz bei einer Temperatur unterhalb $-10^{\circ}C$ hinzugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt und

dann über Nacht bei Temperaturen unterhalb -10°C stehen gelassen.

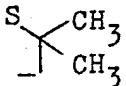

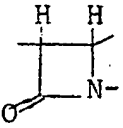
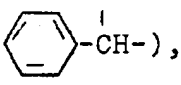

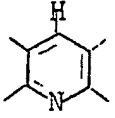
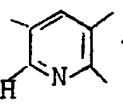
Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser gemischt und dann wurde 42%ige Phosphorsäure zugegeben und das pH auf 2 eingestellt. Dann wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt. Durch Behandlung, wie im Beispiel 49 angegeben, wurde 3,5 g weißes, pulveriges α -(2-Hydroxy-5-phenylnicotinoylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: $234-237^{\circ}\text{C}$ (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400 Bereich (NH, OH), 1770 (β -Lactam),
1670 (Amid), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,5 (6H, d, , 3,96 (1H, s, ,
5,40 (2H, d, , 5,95 (1H, s, ,
7,45 (5H, , 8,15 (1H, d, ,
8,65 (1H, d, ).

Beispiel 57:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 4 g Ampicillin-Trihydrat, 2 g wasserfreiem Magnesiumsulfat, 2,4 ml Triäthylamin und 50 ml Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-

Salz zu erhalten.

Die so hergestellte Lösung wurde auf -20°C abgekühlt. Es wurde 2,7 g 4-Hydroxynicotinoylchlorid und 2,4 ml Triäthylamin hinzugegeben und das Gemisch wurde 2 Stunden bei der gleichen Temperatur durchgerührt und über Nacht bei -20°C stehengelassen.

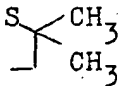
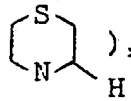
Dichlormethan wurde unter vermindertem Druck aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert und der Rückstand wurde in 50 ml kaltem Wasser aufgelöst. Dann wurde 40 ml Äthylacetat und 10 ml n-Butanol in einer Schicht zu der Lösung hinzugegeben und der Ansatz wurde auf pH 3,0 durch Zugabe von verdünnter Chlorwasserstoffsäure eingestellt, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Nach gutem Durchrühren des Ansatzes wurden die Niederschläge durch Filtration abgetrennt. Sie wurden über Phosphopentaoxid getrocknet und in 100 ml Methanol aufgelöst. Wenn n-Butanol-Lösung von 30% Kalium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben wurde, und wenn 200 ml Äther hinzugefügt wurde, wurden Kristalle gebildet. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurden 3,5 g weiße Kristalle aus α -(4-Hydroxynicotinoylamino)benzylpenicillin-Kalium erhalten.

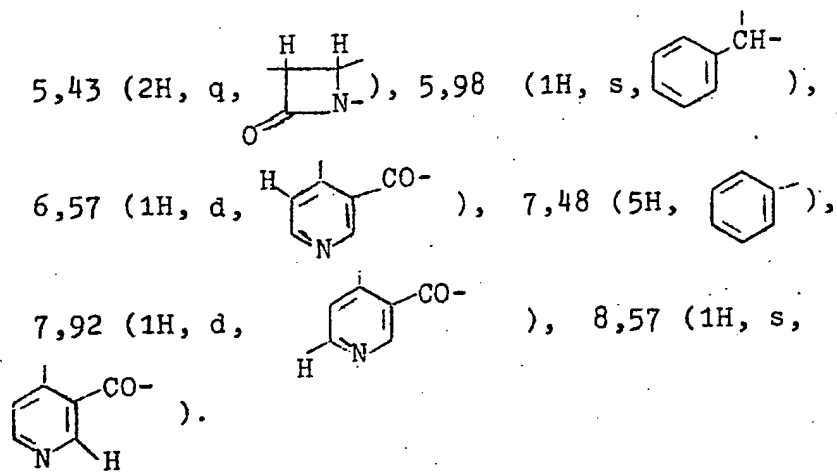
Schmelzpunkt: $243-247^{\circ}\text{C}$ (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ cm}^{-1}$: 3250, 3430 (OH, NH), 1780 (β -Lactam), 1660 (Amid), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O)

δ : 1,43, 1,54 (6H, , 4,00 (1H, s, , H



Beispiel 58:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 8,0 g Ampicillin-Trihydrat, 6 g wasserfreiem Magnesiumsulfat, 4,2 ml Triäthylamin und 120 ml Dichlormethan für 1 Std. bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

In einem Gemisch aus 150 ml Hexametapol und 50 ml Dichlormethan wurde 3,1 g 2,6-Dihydroxyisonicotinsäure suspendiert und dann wurde 2,85 ml Triäthylamin in der Suspension unter Erhitzen aufgelöst. Dann wurde 1,9 ml Äthylchlorcarbonat tropfenweise zu der Lösung bei -20°C hinzugegeben und das Gemisch wurde 1 Stunde durchgerührt.

Zu der so hergestellten Lösung wurde tropfenweise die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, welches in der vorstehenden Stufe bei -20°C bis -10°C hergestellt wurde, zugefügt und nach Durchrühren des Gemisches für 30 Minuten wurde das Gemisch über Nacht bei 5°C stehengelassen.

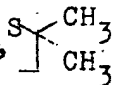

Das Reaktionsgemisch wurde auf pH 2,0 durch Zugabe von verdünnter Phosphorsäure eingestellt. Dann wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt. Die Dichlormethan-Phase wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äthylacetat aufgelöst und n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat wurde zu der Lösung hinzugefügt, wodurch ein Niederschlag gebildet wurde. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 4,2 g α -(2,6-Dihydroxyisonicotinoylamino)benzylpenicillin-Dinatrium erhalten.

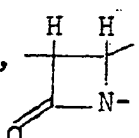

Schmelzpunkt: über 300°C.


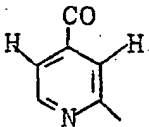
Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (OH, NH), 1765 (β -Lactam), 1660 (Amid), 1610 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_2O):

δ : 1,43 (6H, ) , 4,16 (1H, ) , 5,47

(2H, ) , 5,75 (1H, s, ) , 7,40.

(7H,  + ).

Beispiel 59:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 4 g Ampicillin-Trihydrat, 2 g wasserfreiem Magnesiumsulfat, 2,4 ml Triäthylamin und 50 ml Dichlormethan für eine Stunde bei

Raumtemperatur wurde Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

In 10 ml Dichlormethan wurde 2,4 g 4-Hydroxy-5-methoxy-picolinsäure und dann 2 ml Triäthylamin in der Suspension aufgelöst. Dann wurde 5 ml Dichlormethan-Lösung von 1,4 ml Thionylchlorid tropfenweise zu der Suspension hinzugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Die so hergestellte Suspension wurde tropfenweise zusammen mit 2,4 ml Triäthylamin zu der Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt in der vorstehenden Stufe bei -25°C , unter Rühren versetzt und nach Rühren des Gemisches für 2 Stunden bei der gleichen Temperatur wurde das Gemisch noch über Nacht bei -20°C stehengelassen. Dichlormethan wurde aus dem Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck abdestilliert. Der gebildete Rückstand wurde in 70 ml Eiswasser gelöst. 40 ml Äthylacetat und 20 ml n-Butanol wurde über die Lösung als Schicht eingebracht und Chlorsäure wurde zugefügt, um den Ansatz anzusäuern, und es wurde umgerührt.

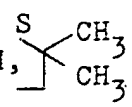
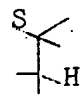
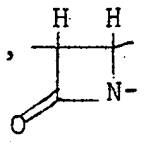
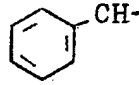
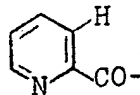

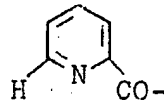
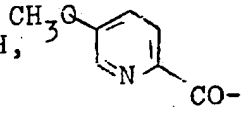
Die organische Lösungsmittel-Phase, die gebildet wurde, wurde abgetrennt. Sie wurde mit Wasser gewaschen. Dann wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 2,3 g α -(4-Hydroxy-5-methoxy-picolinoylamino)-benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: $237-240^{\circ}\text{C}$ (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3380 (OH, NH), 1765 (β -Lactam), 1650 (Amid),
1610 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,43, 1,54 (6H, ) , 3,98 (1H, s, ) ,
5,41 (2H, q, ) , 5,86 (1H, ) ,
7,09 (1H, s, ) , 7,40 (5H, ) ,
7,79 (1H, s, ) , 3,80 (3H, ) .

Beispiel 60:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 12 g Ampicillin-Trihydrat, 9 g wasserfreiem Magnesiumsulfat, 8,4 ml Triäthylamin und 190 ml Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abgetrennt, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

In 100 ml Dichlormethan wurde 4,23 g 4,6-Dihydroxynicotinsäure suspendiert. Dann wurde 4,2 ml Triäthylamin in der Suspension aufgelöst. Dann wurde 2,19 ml Thionylchlorid tropfenweise zu der Suspension bei 0 bis -5°C hinzugegeben, und das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgerührt.

Die so hergestellte Suspension wurde tropfenweise zusammen mit 6,3 ml Triäthylamin zu der Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt in der vorstehen-

den Stufe unter Rühren bei -20°C bis -30°C , versetzt und danach wurde das Gemisch zwei Stunden bei $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durchgerührt. Dann ließ man das Gemisch über Nacht bei -20°C stehen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gebracht und Dichlormethan wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in 200 ml Eiswasser aufgelöst. 100 ml Äthylacetat und 70 ml n-Butanol wurde als Schicht darüber eingebracht und mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die gebildete organische Phase wurde abgetrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-Äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden.

Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt und in 150 ml Eiswasser aufgelöst. Es wurde 150 ml Äthylacetat und 30 ml n-Butanol zu der Lösung hinzugegeben und Chlorwasserstoffsäure wurde zur Ansäuerung zu der Lösung hinzugefügt. Die organische Phase, die gebildet wurde, wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-Äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden.

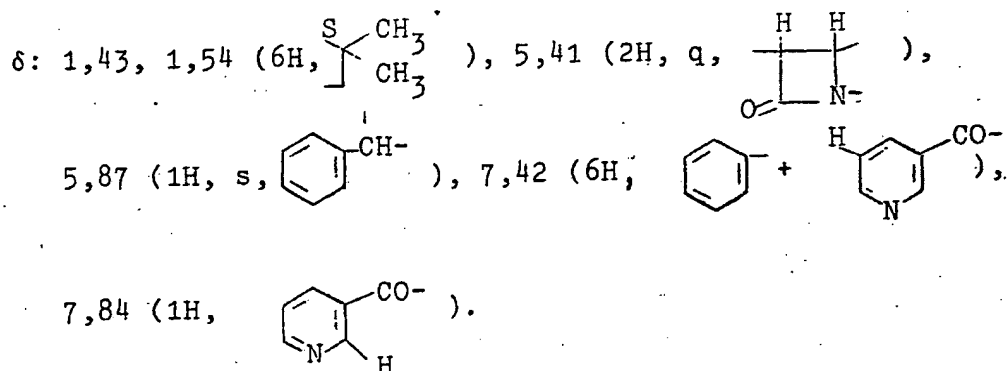
Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 4,8 g hellgelbes, pulveriges α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)benzylpenicillin-Dinatrium erhalten.

Schmelzpunkt: über 300°C .

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3440 (NH, OH), 1765 (β -Lactam), 1655 (Amid),
1620 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):



Beispiel 61:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 8,0 g Ampicillin-Trihydrat, 6 g wasserfreiem Magnesiumsulfat, 150 ml Dichlormethan und 4,2 ml Triäthylamin für eine Stunde bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

In einem Gemisch aus 50 ml Hexametapol und 20 ml Dichlormethan wurde 3,15 g 5,6-Dimethyl-2-hydroxynicotinsäure suspendiert und durch die Zugabe von 2,8 ml Triäthylamin aufgelöst. Dann wurde 50 ml Dichlormethan-Lösung von 1,8 ml Äthylchlorcarbonat tropfenweise zu der Suspension bei $-10^{\circ}C$ hinzugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde durchgerührt.

Zu der so erhaltenen Lösung wurde die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt in der vorstehenden Stufe bei $-10^{\circ}C$, hinzugegeben, und das Gemisch wurde 2 Stunden bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml kaltem Wasser vermischt und nach Einstellen des Gemisches auf pH 2 durch die Zugabe von Chlorwasserstoffsäure wurde die gebildete

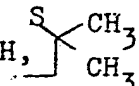
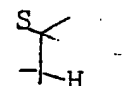
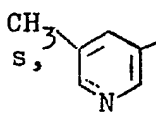
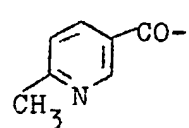
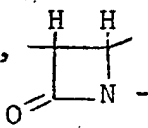
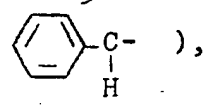

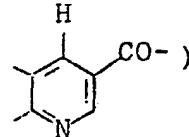
Dichlormethan-Phase abgetrennt. Die Dichlormethan-Phase wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde in 200 ml Äthylacetat-Lösung aufgelöst und dann wurde Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-Äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Sie wurden aus Methanol-Äther umgefällt. Es wurde 4,5 g α -(5,6-Dimethyl-2-hydroxynicotinoylamino)-benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 231-233°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430, 3250 (OH, NH), 1770 (β -Lactam),
1660 (Amid), 1600 (Carboxylat)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,47, 1,58 (6H, , 4,08 (1H, s, ,
2,10 (3H, s, , 2,33 (3H, s, ,
5,50 (2H, q, , 5,95 (1H, s, ,
7,50 (5H, , 8,24 (1H, s, 

Beispiel 62:

In einem Gemisch aus 450 ml Eiswasser und 50 ml Natriumhydroxid wurde 20 g Ampicillin-Trihydrat (pH 9,0 bis 9,5)

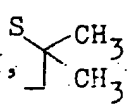


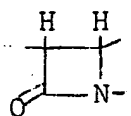
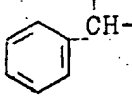

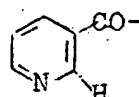
aufgelöst. Dann wurde 9 g 4,6-Dihydroxynicotinsäureazid zu der Lösung bei 0 bis 3°C hinzugegeben. Das Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur durchgerührt unter Zugabe von 1 n Natriumhydroxid-Lösung, so daß das pH des Reaktionsansatzes auf 7,5 bis 8,0 gehalten wurde. Nachdem das Säureazid sich im Ansatz aufgelöst hatte, wurde der Ansatz für 1,5 Std. bei der gleichen Temperatur weiter durchgerührt. Wenn das Reaktionsgemisch den End-pH von 7,0 bis 7,5 erreicht hatte, wurde das pH auf 3,0 durch Zugabe von verdünnter Chlorwasserstoffsäure eingestellt, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt und in einem Gemisch aus n-Butanol und Äthylacetat (1:2) aufgelöst. Nach dem Waschen der Lösung mit Wasser und dem Trocknen wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 21 g α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)benzylpenicillin-Dinatrium erhalten. Das Produkt wurde aus Methanol-Äther umgefällt. Die Ausbeute am Endprodukt betrug 16 g.

Schmelzpunkt: über 300°C.

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH, OH), 1765 (β -Lactam), 1655 (Amid), 1610 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_2O):

δ : 1,29, 1,33 (6H, , , 4,09 (1H, , 5,35 (2H, , 5,51 (1H, , 7,28 (5H, , 7,93 (1H, ).

Beispiel 63:

Nach Durchrühren eines Gemisches aus 4,0 g Ampicillin-Trihydrat, 3,0 g Magnesiumsulfat, 2,1 ml Triäthylamin und 60 ml Dichlormethan für eine Stunde bei Raumtemperatur wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethanolösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

Zu einem Gemisch aus 40 ml Dioxan und 10 ml Hexametapol wurde 1,8 g, 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure hinzugegeben und dann wurde 1,4 ml Triäthylamin zu dem Gemisch hinzugegeben, wodurch eine transparente Lösung gebildet wurde. Dann wurde 10 ml Dioxan-Lösung von 0,9 ml Äthylchlorcarbonat tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben, wobei die Lösung auf 0 bis 5°C abgekühlt wurde. Das Gemisch wurde eine Stunde bei 0 bis 5°C durchgerührt.

Zu der Lösung wurde tropfenweise die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, welches in der vorherstehenden Stufe bei 0 bis 5°C hergestellt wurde, zugefügt. Dann wurde nach Durchrühren des Gemisches für 3 Stunden bei Raumtemperatur das Gemisch über Nacht stehengelassen. Nach der Zugabe von Dichlormethan und Eiswasser zu dem Reaktionsgemisch und Einstellen auf pH 1,5 durch Zugabe von verdünnter Chlorwasserstoffsäure wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt. Die Dichlormethan-Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der gebildete Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat wurde tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden

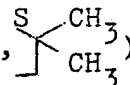
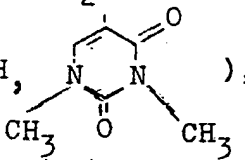
durch Filtration abgetrennt (die Menge betrug etwa 4,5 g) und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Es wurde weißes, pulveriges α -(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

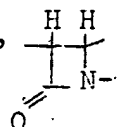
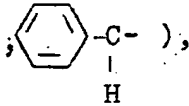
Schmelzpunkt: 223-228°C (unter Zersetzung)


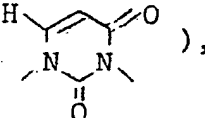
Infrarotabsorptionsspektrum:

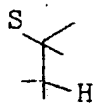
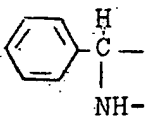
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH), 1765 (β -Lactam), 1670 (Amid, Keton), 1610 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ($\text{D}_6\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):

δ : 1,41, 1,53 (6H, , 3,26, 3,42 (6H, ,),

5,41 (2H, q, ) 5,85 (1H, d, ,),

7,38 (5H, ,), 8,43 (1H, s, ,),

3,98 (1H, s, ,), 9,92 (1H, d, ,).

Beispiel 64:

Durch Behandlung einer Mischung aus 806mg Ampicillin-Trihydrat, 600 mg Magnesiumsulfat, 0,42 ml Triäthylamin und 15 ml Dichlormethan wurde, wie im Beispiel 63 angegeben, eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz hergestellt und erhalten.

Zu einer Lösung von 312 mg 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-

pyrimidin-5-carbonsäure in 10 ml Hexametapol wurde 0,28 ml Triäthylamin hinzugegeben. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 0 bis 5°C wurde 5 ml Dichlormethan-Lösung von 0,18 ml Äthylchlorcarbonat tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben. Dann wurde das Gemisch eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Zu der so erhaltenen Lösung wurde tropfenweise die Dichlormethan-Lösung des Ampicillin-Triäthylamin-Salzes im Verlaufe von 3 Stunden bei Raumtemperatur hinzugegeben.

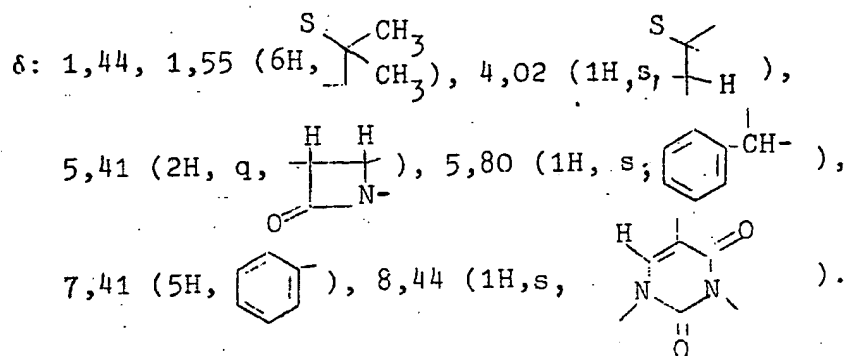
Dann wurde zu dem Reaktionsansatz Dichlormethan und Eiswasser hinzugefügt und der Ansatz durch Zugabe von verdünnter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die gebildete Dichlormethan-Phase wurde abgetrennt. Die Dichlormethan-Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äthylacetat aufgelöst. Es wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abfiltriert und aus Methanol-Äther umgefällt. Es wurde 310 mg weißes, pulveriges α -(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 273°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH), 1765 (β -Lactam), 1650 (Amid, Keton), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ($D_6DMSO + D_2O$):



Beispiel 65:

Durch Behandlung eines Gemisches, bestehend aus 8,0 g Ampicillin-Trihydrat, 6,0 g Magnesiumsulfat, 4,2 ml Triäthylamin und 120 ml Dichlormethan, wie im Beispiel 63 beschrieben, wurde eine Dichlormethan-Lösung aus Ampicillin-Triäthylamin-Salz erhalten.

In 60 ml Dichlormethan wurde 3,4 g 3-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure aufgelöst. Dann wurde 2,8 ml Triäthylamin zu der Lösung hinzugegeben. Nach Abkühlen des Gemisches auf $-20^{\circ}C$ wurde eine Lösung von 1,8 ml Äthylchlorcarbonat in 50 ml Dichlormethan tropfenweise zu dem Gemisch hinzugegeben und die erhaltene Mischung wurde eine Stunde bei $-20^{\circ}C$ durchgerührt.

Zu der hergestellten Lösung wurde tropfenweise die Dichlormethan-Lösung des Ampicillin-Triäthylamin-Salzes, welches in der vorstehenden Stufe bei $-20^{\circ}C$ hergestellt wurde, hinzugegeben, und dann wurde das Gemisch drei Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt.

Nach Zugabe von Dichlormethan und Eiswasser zu dem Reaktionsansatz und Einstellen des Ansatzes auf pH 1,5 durch

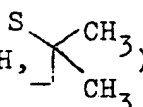
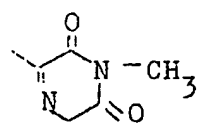
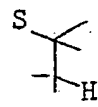
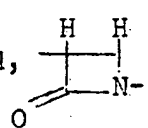


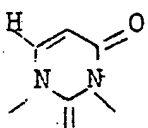
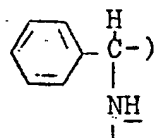
Zugabe von verdünnter Chlorwasserstoffsäure wurde die gebildete Dichlormethan-Phase abgetrennt. Diese wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der gebildete Rückstand wurde in Äthylacetat aufgelöst. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt und aus Methanol-Äther umgefällt. Es wurde 4,5 g weißes Pulver aus α -(3-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 252°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH), 1765 (β -Lactam), 1670 (Amid, Keton), 1610 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ($\text{D}_6\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):

δ : 1,45, 1,57 (6H, , 3,25 (3H, s, , 4,03 (1H, s, , 5,44 (2H, q, , 5,96 (1H, d, -CH-), 7,48 (5H, , 8,42 (1H, s, , 10,08 (1H, d, -C(=O)-NH-)

Beispiel 66:

Ein Gemisch aus 700 mg 4-Oxo-2H-pyran-6-carbonsäure, 0,72 ml Triäthylamin und 30 ml Dichlormethan wurde auf -20°C abgekühlt. Dann wurde tropfenweise zu der Lösung 0,48 ml Äthylchlorcarbonat hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Std. bei -20°C durchgerührt.

Zu der so erhaltenen Lösung wurde tropfenweise bei -15°C bis -25°C Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt durch Zugabe von 2 g Ampicillin-Trihydrat, 1,5 g Magnesiumsulfat und 1,05 ml Triäthylamin zu 25 ml Dichlormethan, Umrühren des Gemisches für eine Stunde bei Raumtemperatur und Abtrennen des Magnesiumsulfates, hinzugefügt. Nach weiterem Durchrühren der erhaltenen Mischung für eine Stunde bei -10°C wurde das Gemisch über Nacht stehengelassen bei 2°C . Dann wurde zu dem Reaktionsansatz gesättigte, wässrige Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und der Ansatz wurde durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die hierdurch gebildete Dichlormethan-Phase wurde abgetrennt. Die Dichlormethan-Phase wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der gebildete Rückstand wurde in Äthylacetat aufgelöst. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 1,0 g weißes Pulver aus α -(2-Oxo-2H-pyran-6-carboxylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

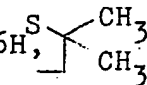
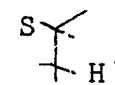
Schmelzpunkt: $214-220^{\circ}\text{C}$ (unter Zersetzung)

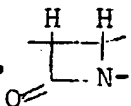
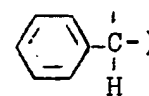
Infrarotabsorptionsspektrum:

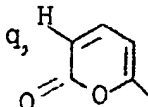
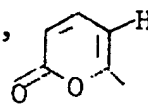
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1750 (β -Lactam), 1665 (Lacton, Amid)


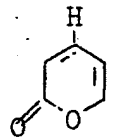
1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,42, 1,50 (6H, ) , 3,94 (1H, s, ) ,

5,38 (2H, q, ) , 5,82 (1H, s, ) ,

6,60 (1H, q, ) , 7,09 (1H, q, ) ,

7,40 (6H,  + ) .

Beispiel 67:

Zu einer Lösung von 700 mg 4-Oxo-4H-pyran-2-carbonsäure in 30 ml Dichlormethan wurde 0,72 ml Triäthylamin hinzugegeben. Nach Abkühlen des Gemisches auf $-10^{\circ}C$ wurde tropfenweise 0,48 ml Äthylchlorcarbonat hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 1,5 Std. bei $-20^{\circ}C$ durchgerührt. Zu der so erhaltenen Lösung wurde tropfenweise bei $-10^{\circ}C$ bis $-15^{\circ}C$ die Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt unter Verwendung von 2 g Ampicillin-Trihydrat, wie im Beispiel 66 angegeben, hinzugegeben. Dann wurde das Gemisch eine Stunde bei $-10^{\circ}C$ durchgerührt und noch über Nacht bei $2^{\circ}C$ stengelassen.

Zu dem Reaktionsansatz wurde gesättigte, wässrige Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben, und dann wurde dieser durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Zu dem Reaktionsansatz wurde 30 ml Butanol hinzugegeben, und die gebildete organische Phase wurde abgetrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesium-

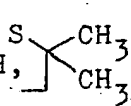

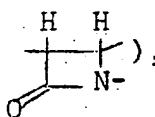
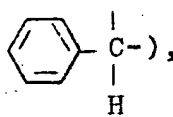
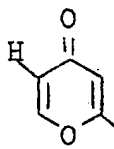
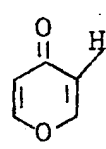

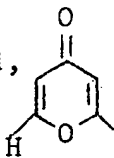
sulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat tropfenweise hinzugegeben und Äther zu dem gebildeten Rückstand hinzugegeben, wodurch Niederschläge ausfielen. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, und es wurde 0,7 g weißes pulveriges α -(4-Oxo-4H-pyran-2-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Schmelzpunkt: 229-234°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (NH), 1760 (β -Lactám), 1645 (Amid, Keton), 1595 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O)

δ : 1,40, 1,48 (6H, ) , 3,99 (1H, s, ) ,
5,42 (2H, q, ) , 5,80 (1H, s, ) ,
6,42 (1H, q, ) , 6,82 (1H, d, ) ,
7,36 (5H, ) , 8,22 (1H, d, ) .

Beispiel 68:

Ein Gemisch aus 1,56 g 5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure, 1,45 ml Triäthylamin, 25 ml Hexametapol und 10 ml Dichlormethan wurde auf -10°C abgekühlt. Dann wurde zu der

Lösung tropfenweise 0,95 ml Äthylchlorcarbonat hinzugefügt, und das Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur, wie vorstehend angegeben, durchgerührt.

Zu der so erhaltenen Lösung wurde tropfenweise unterhalb 0°C Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz, hergestellt unter Verwendung von 4 g Ampicillin-Trihydrat wie im Beispiel 66 angegeben, hinzugefügt, und dann wurde das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt.

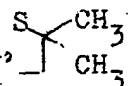

Dann wurde zu dem Reaktionsansatz Eiswasser hinzugegeben, und der Ansatz wurde durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die gebildete organische Phase wurde abgetrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Eiswasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der erhaltene Rückstand wurde in Äthylacetat aufgelöst. Wenn Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugefügt wurde, wurden Niederschläge gebildet. Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde 3,0 g weißes, pulveriges α -(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

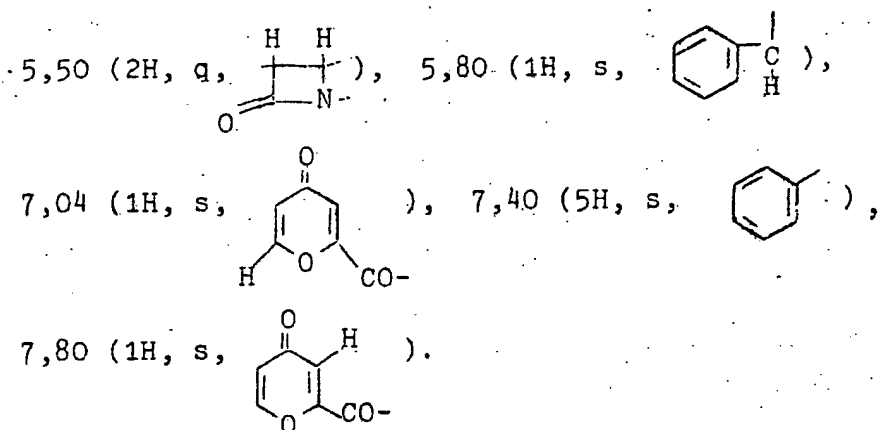
Schmelzpunkt: 225-231°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430 Bereich (NH, OH), 1765 (Lactam),
1660 (Amid, Keton), 1610 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CD_3OD)

δ : 1,52 (6H, d, , 4,16 (1H, s, ,),



Beispiel 69:

Zu 50 ml Dichlormethan wurde 4,0 g Ampicillin-Trihydrat, 2 g wasserfreies Magnesiumsulfat und 4,8 ml Triäthylamin hinzugegeben. Nach Durchrühren des Gemisches für etwa 20 Minuten bei Zimmertemperatur wurde das Magnesiumsulfat abgetrennt. Es wurde eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz erhalten. Nach Abkühlen der Lösung auf -20°C wurde 2,2 g 4-Chlorpyridin-3-carbonylchlorid-Hydrochlorid in kleinen Anteilen zu der Lösung bei -15°C bis -20°C unter Rühren hinzugegeben. Nach weiterem Durchrühren des Gemisches bei der gleichen Temperatur für eine Stunde wurde das Gemisch bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml kaltem Wasser aufgelöst, und die Lösung wurde durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die dadurch ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Sie wurden mit Wasser gewaschen und in einem Gemisch aus 30 ml n-Butanol und 60 ml Äthylacetat aufgelöst. Dann wurde die Lösung viermal mit je 30 ml 5%iger wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde die n-Butanol-Lösung von 30% Kalium-2-Äthylhexanoat zu der

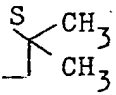

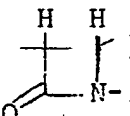
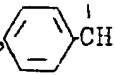

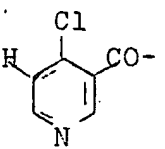
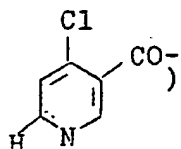
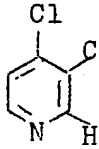
Lösung hinzugegeben bis keine weiteren Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Äthylacetat gewaschen und dann mit Äther nachgewaschen. Die Niederschläge wurden aus Methanol-Äther umgefällt. Es wurde 3,5 g hellgelbes, pulveriges kristallines α -(4-Chlorpyridin-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Kalium erhalten.

Schmelzpunkt: 220-225°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 3300 (NH), 1770 (β -Lactam), 1650 (Amid), 1605 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O)

δ : 1,42, 1,54 (6H, , 3,99 (1H, s, , 5,42 (2H, q, , 5,86 (1H, s, , 7,40 (5H, , 7,61 (1H, d, , 8,59 (1H, q, , 8,61 (1H, d, ).

Beispiel 70:

Durch Umsetzung von 4,0 g Ampicillin-Trihydrat und 2,2 g 4-Chlorpyridin-2-carbonylchlorid-Hydrochlorid gemäß dem Verfahren, wie dies im Beispiel 69 beschrieben ist, wurde 3,0 g hellgelbes, pulveriges, kristallines α -(4-Chlorpyridin-2-carbonylamino)benzylpenicillin-Na-

2322750

- 74 -

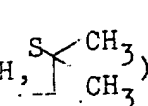
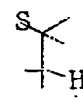
trium erhalten.

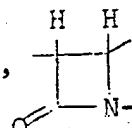
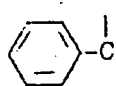
Schmelzpunkt: 222-228°C (unter Zersetzung)

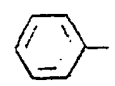
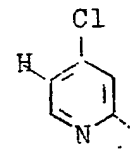
Infrarotabsorptionsspektrum:

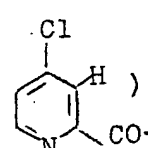
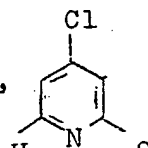
KBr $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (NH), 1770 (β -Lactam), 1660 (Amid),
1602 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ($\text{D}_6\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):

δ : 1,46, 1,56 (6H, , 4,02 (1H, ),

5,44 (2H, q, , 5,90 (1H, s, -CH-),

7,42-7,60 (5H, m, , 7,90 (1H, q, ),

8,18 (1H, d, , 8,83 (1H, d, ).

Beispiel 71:

Durch Umsetzung von 4,0 g Ampicillin-Trihydrat und 2,5 g 4-Chlor-5-methoxypyridin-2-carbonylchlorid-Hydrochlorid gemäß dem Verfahren, welches im Beispiel 69 beschrieben worden ist, wurde 2,1 g α -(4-Chlor-5-methoxypyridin-2-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

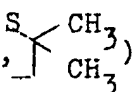

Schmelzpunkt: 250-270°C (unter Zersetzung)

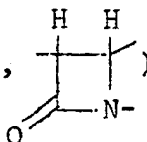

Infrarotabsorptionsspektrum:


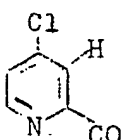
KBr $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (NH), 1765 (β -Lactam), 1660 (Amid),
1600 (Carboxylat).

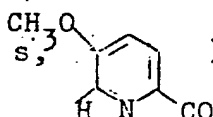
09348/1180

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O)

δ : 1,51 (6H, , 4,01 (4H, s, CH_3O und ,

5,44 (2H, q, , 5,85 (1H, s, ,

7,40 (5H, s, , 8,04 (1H, s, ,

8,50 (1H, s, ).

Beispiel 72:

Zu 60 ml Dichlormethan wurde 4,0 g Ampicillin-Trihydrat, 3,0 g wasserfreies Magnesiumsulfat und 2,1 ml Triäthylamin zugefügt. Das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur durchgerührt. Danach wurde das Magnesiumsulfat abfiltriert, um eine Dichlormethan-Lösung von Ampicillin-Triäthylamin-Salz zu erhalten.

Nach Abkühlen der so hergestellten Lösung auf $-30^{\circ}C$ wurde 1,75 g 4-Oxo-4H-thiopyran-3-carbonylchlorid und 2,1 ml Triäthylamin zu der Lösung hinzugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde durchgerührt. Dann wurde nach weiterem Durchrühren der Mischung bei Raumtemperatur Dichlormethan unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde mit Wasser vermischt und das pH wurde durch tropfenweise Zugabe von 40%iger Phosphorsäure auf 2 eingestellt. Das Reaktionsprodukt wurde mit 200 ml eines Gemisches aus Butanol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:1 extrahiert. Der Extrakt wurde zweimal mit Wasser gewaschen, wurde zweimal mit gesättigter,

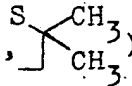

wässriger Natriumchlorid-Lösung nachgewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat hinzugegeben, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Sie wurden mit Äthylacetat gewaschen und mit Äther nachgewaschen. Sie wurden aus Methanol-Äther umgefällt. Es wurde 3,2 g α -(4-Oxo-4H-thiopyran-3-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

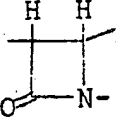
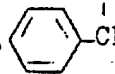
Schmelzpunkt: 238-245°C (unter Zersetzung)


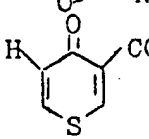
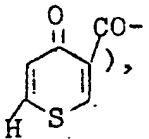
Infrarotabsorptionsspektrum:

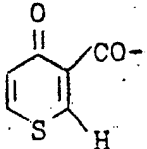
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH), 1770 (β -Lactam), 1660 (Amid), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CD_3OD):

δ : 1,50 (6H, d, , 4,15 (1H, s, ,),

5,45 (2H, q, (AB-Type) , 5,76 (1H, s, ,),

7,40 (6H,  + , 8,27 (1H, q, ,),

9,32 (1H, d, ,).

Beispiel 73:

Nach Abkühlen auf -10°C wurde 100 ml Dichlormethan-Lösung, welche 2,7 g D(-)- α -(4-Hydroxynicotinoylamino)phenyl-essigsäure und 1,4 ml Triäthylamin enthielt mit kleinen Anteilen 1,8 g Tetramethylchloroformamidiniumchlorid unter Rühren versetzt. Das Gemisch wurde eine Stunde bei -10°C \pm 5°C durchgerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde

50 ml Dichlormethan-Lösung, welche 2,16 g 6-Aminopenicillansäure und 2,1 ml Triäthylamin enthielt, hinzugefügt, und das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden bei 0 bis -5°C durchgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde mit 100 ml Eiswasser gewaschen. Dann wurde die gebildete wässrige Phase abgetrennt. Zu der wässrigen Phase wurde durch Überschichtung 50 ml eines Gemisches aus Äthylacetat und n-Butanol im Volumenverhältnis 4:1 angeordnet. Dann wurde das pH durch die Zugabe 10%iger Chlorwasserstoffsäure unter Rühren auf 2 eingestellt. Hierdurch wurden Niederschläge gebildet. Nach gutem Rühren des Ansatzes wurden die Niederschläge durch Filtration abgetrennt. Sie wurden mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Das weiße, feste Material, welches so erhalten wurde, wurde in 100 ml Methanol aufgelöst. Wenn n-Butanol-Lösung von 30% Kalium-2-Äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben wurde und die erhaltene Lösung mit 200 ml Äther versetzt wurde, wurden Kristalle abgeschieden. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurden 2,6 g weiße Kristalle von D(-)- α -(4-Hydroxynicotinoylamino)benzylpenicillin-Kalium erhalten.

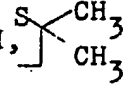

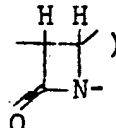
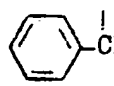
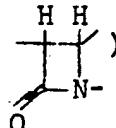
Ausbeute: 51%

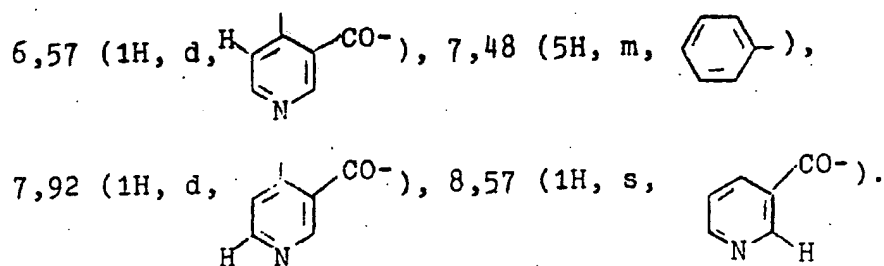
Schmelzpunkt: $243-247^{\circ}\text{C}$ (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3250, 3430 (ON, NH), 1780 (β -Lactam),
1660 (Amid), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,43, 1,54 (6H, , 4,00 (1H, s, ,
5,43 (2H, q, , 5,98 (1H, s, ,




Herstellung des Ausgangsmaterials

Zu 80 ml Dichlormethan-Lösung, welche 9,8 g 4-Hydroxynicotinsäure und 10 ml Triäthylamin enthielt, wurde tropfenweise 7 ml Thionylchlorid unter Rühren und Eiskühlung im Verlaufe von 20 Minuten hinzugegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden durchgerührt. Die dadurch gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit einer kleinen Menge Dichlormethan gewaschen und dann getrocknet. Es wurde so 4-Hydroxynicotinoylchlorid erhalten.

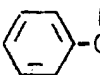
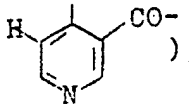

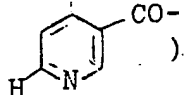
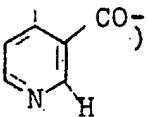
In 132 ml 1 n wässriger Natriumhydroxid-Lösung wurde 10 g D(-)- α -Phenylglycin aufgelöst und unter Rühren der Lösung und Eiskühlung wurde das vorstehend hergestellte Säurechlorid und 1 n wässrige Natriumhydroxid-Lösung abwechselnd hinzugegeben, um ein pH von 9 aufrechtzuerhalten. Danach wurde das Gemisch für 30 Minuten durchgerührt und durch Zugabe von 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt.

Hierdurch wurden Niederschläge abgeschieden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Sie wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das getrocknete Material wurde in 50 ml Dimethylformamid aufgelöst. Dann wurden unlösliche Anteile abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Dann wurde 50 ml Aceton zu dem gebildeten Rückstand hinzugegeben, wodurch

Kristalle abgeschieden wurden. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit einer kleinen Menge Aceton gewaschen und getrocknet. Es wurde 12,5 g gelbliches, kristallines D(-)- α -(4-Hydroxynicotinoylamino)-phenylelessigsäure in einer Ausbeute von 69,4% erhalten. Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3100 (NH), 1735 (Carboxylat), 1665-1630 (Amid).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 5,57 (1H, d, , 6,44 (1H, d, ,
7,40 (5H, s, , 7,82 (1H, d, ,
8,47 (1H, d, , 11,24 (1H, d, -NH-)

Beispiel 74:

(a). In 18 ml Dimethylformamid wurde 2,88 g D- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)phenylelessigsäure und 3,7 g 6-Aminopenicillansäurephenacylester-Hydrochlorid aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 1,4 ml Triäthylamin und 2,06 g Dicyclohexylcarbodiimid unter Eiskühlung hinzugegeben. Das Gemisch wurde 2,5 Std. bei Raumtemperatur durchgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Äthylacetat vermischt. Zu dem Gemisch wurde 100 ml Eiswasser hinzugegeben, und die erhaltene Mischung wurde durch Zugabe von 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde durch Dekantieren abgetrennt, um eine Äthylacetatschicht zu erhalten. Die Äthylacetatschicht wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel bei niedriger

Temperatur unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene feste Rückstand wurde in einer kleinen Menge Dichlormethan aufgelöst, und es wurde Äther zu der Lösung hinzugegeben, um Kristalle abzuscheiden.

Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit Äther gewaschen. Die Kristalle wurde getrocknet. Es wurden 3,95 g gelbliche Kristalle von D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)benzylpenicillinphenacylester erhalten.

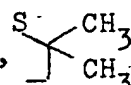

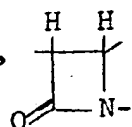
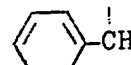
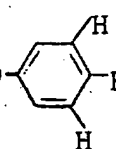

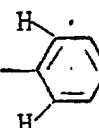
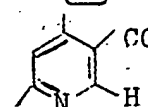
Ausbeute: 65,4%

Schmelzpunkt: 159-161°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3300 Bereich (OH, NH), 1785 (β -Lactam, 1760 (Ester), 1700, 1680, 1630 (Keton, Amid).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO).

δ : 1,54, 1,65 (6H, ) , 4,47 (1H, s, ) ,
5,53 (2H, q, ) , 5,67 (2H, s, -O-CH₂-CO-),
5,90 (1H, d, ) , 7,30-7,75 (8H, m, -CO-)
+ ) , 8,02 (2H, d, -CO-) , 8,12 (1H, s, ) , 9,27, 9,33 (1H, d, -NH-).

(b). In 30 ml Dimethylformamid wurde 3,02 g D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)benzylpenicillinphenacylester aufgelöst. Dann wurde 1,65 g Natriumthiophenolat zu der Lösung unter Eiskühlung hinzugegeben. Nachdem das Gemisch

15 Min. bei Raumtemperatur durchgemischt war, wurden Niederschläge gebildet. Dann wurde zu dem Ansatz 50 ml Isopropanol hinzugegeben und durchgerührt. Die gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Isopropanol gewaschen und mit Äther nachgewaschen. Die Niederschläge wurden in 10 ml Eiswasser aufgelöst und durch Zugabe von 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die trocknen Niederschläge wurden in 25 ml Methanol aufgelöst. Dann wurde 5,7 ml n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben, und das Gemisch wurde mit Äther verdünnt, wodurch Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Äthylacetat gewaschen und mit Äther nachgewaschen. Sie wurden getrocknet. Es wurde 1,97g weißes, pulveriges D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoyl-amino)benzylpenicillin-Dinatrium erhalten.

Ausbeute: 74,4%

Schmelzpunkt: über 300°C

Herstellung des Ausgangsmaterials

In 60 ml 1 n wässriger Natriumhydroxid-Lösung wurden 6,0 g D- α -Phenylglycin⁺ und 40 g Eis und dann 7,2 g 4,6-Dihydroxynicotinsäureamid zu der Lösung hinzugegeben. Dann wurde unter Rühren der Mischung bei 0 bis 5°C 50 ml 1 n wässrige Natriumhydroxid-Lösung tropfenweise zu dem Gemisch im Verlaufe von etwa 30 Minuten unter Einhaltung eines pH-Wertes von etwa 9 hinzugetropft. Nach dem Durchrühren des Gemisches für 30 Minuten bei der gleichen Temperatur wurde das Reaktionsprodukt filtriert und auf pH 2⁺ aufgelöst

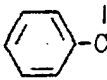
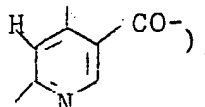

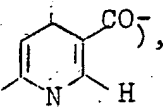
mit 6 n Hydrochlorwasserstoffsäure eingestellt. Die gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Sie wurden getrocknet. Es wurde 7,7 g weißes, kristallines D- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)phenylelessigsäure erhalten.

Ausbeute: 67,3%

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3370 Bereich (OH, NH), 1670, 1730 (Carboxylat, Amid).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum:

δ : 5,52 (1H, d, , 5,66 (1H, s, ,
7,22 (5H, m, , 8,14 (1H, s, ,
9,31 (1H, d, -NH-).

Beispiel 75:

(a). In 20 ml Dimethylformamid wurden 1,54 g 4-Oxo-4H-thiopyran-3-carbonsäure und 5,04 g D(-)- α -Aminobenzylpenicillinphenacylester-Hydrochlorid aufgelöst. Dann wurde 10 ml Dimethylformamid-Lösung, die 3,0 g Diphenylformamid enthielt, zu der Lösung unter Kühlen auf 0°C hinzugegeben. Dann wurde unter Rühren zum Gemisch bei 0 bis -5°C eine Lösung von 3,1 ml Triäthylamin in 10 ml Dimethylformamid tropfenweise zu dem Gemisch hinzugefügt. Nach dem Durchrühren der Mischung für eine Stunde bei der gleichen Temperatur wurde das erhaltene Gemisch für 24 Std. bei 0 bis 5°C stehengelassen.

Das Reaktionsprodukt wurde in etwa 300 ml Eiswasser

dispergiert, und dann wurde das pH der Dispersion auf 2 durch Zugabe von 10%iger Chlorwasserstoffsäure eingestellt. Die dadurch gebildeten Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Die Kristalle wurden in 100 ml Äthylacetat aufgelöst und nach Waschen der Lösung mit Wasser, 5%iger wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und einem weiteren Nachwaschen mit Wasser wurde die Lösung über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die so erhaltene Äthylacetat-Lösung wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeeengt. Dann wurde Isopropanol zu dem festen erhaltenen Rückstand hinzugegeben und gut durchgerührt, wodurch Kristallbildung stattfand. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit einer kleinen Menge Isopropanol gewaschen und dann mit Äther nachgewaschen. Sie wurden getrocknet. Es wurde 5,5 g gelbliches, pulveriges, kristallines D(-)- α -(4-Oxo-4H-Thiopyran-3-carbonylamino)benzylpenicillinphenacylester erhalten.

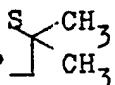

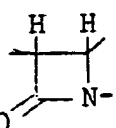
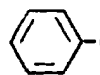
Ausbeute: 91,2%

Schmelzpunkt: 115-120°C (unter Zersetzung).

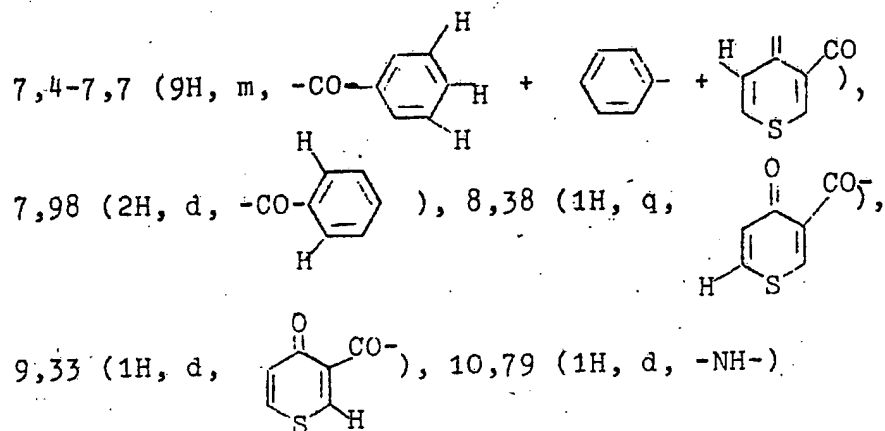
Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3300 (NH, 1785 (β -Lactam), 1750 (Ester), 1700 (Keton), 1660-50 (Amid).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO)

δ : 1,59 (6H, d, , 4,44 (1H, s, , 5,56 (2H, q, , 5,93 (1H, d, , 5,64 (2H, s, -O-CH₂-CO-)

- 84 -



(b). In 10 ml Dimethylformamid wurde 3,02 g D(-)- α -(4-Oxo-4H-thiopyran-3-carboxylamino)benzylpenicillinphenacyl-ester aufgelöst. Dann wurde unter Durchrühren der Lösung unter Eiskühlung 1,3 g Natriumthiophenolat zu der Lösung hinzugegeben. Nach Durchrühren des Gemisches für 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde das braune Reaktionsprodukt zu 100 ml Eiswasser gegeben und das pH durch Zugabe 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf 2 eingestellt. Die dadurch gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit Äther nachgewaschen. Dann wurde das viskos gebildete Reaktionsprodukt in 50 ml Äthylacetat aufgelöst. Nach Waschen der Lösung mit Wasser wurde die Lösung getrocknet, und dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben bis keine weiteren Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden gesammelt und mit Äthylacetat gewaschen und mit Äther nachgewaschen. Sie wurden aus Methanol-Äther umgefällt. Es wurde 1,31 g bräunliches Pulver aus D(-)- α -(4-Oxo-4H-thiopyran-3-carboxylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

Ausbeute: 52%

Schmelzpunkt: 238-245°C (unter Zersetzung)

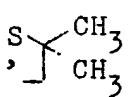

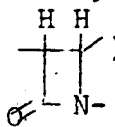
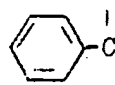

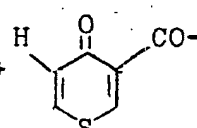
2322750

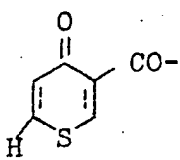
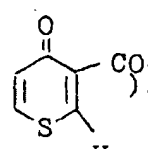
- 85 -

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH), 1770, (β -Lactam), 1660 (Amid),
1600 (Carboxylat)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CD_3OD):

δ : 1,50 (6H, d, , 4,15 (1H, s, ,
5,45 (2H, q, , 5,76 (1H, s, ,
7,40 (6H,  + , 8,27 (1H, q,

, 9,32 (1H, d, ).

Herstellung des Ausgangsmaterials

In 200 ml Dichlormethan wurde 18,1 g Benzylpenicillin-penacylester aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 20 ml N,N-Dimethylanilin zugegeben. Das Gemisch wurde auf -25°C abgekühlt. Dann wurde 10 g Phosphorpentachlorid zu dem Gemisch hinzugegeben, und das Gemisch wurde 1,5 Std. bei $-25^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ durchgerührt. Danach wurde 160 ml Methanol tropfenweise zu dem Gemisch bei der gleichen Temperatur hinzugegeben, und die erhaltene Mischung wurde weiter 3 Std. durchgerührt, um die Iminoäther-Lösung zu erhalten. Zu der Lösung wurde 28 ml N,N-Dimethylanilin hinzugefügt. Dann wurde das Gemisch auf -40°C bis -45°C abgekühlt. Dann wurde 10 g D(-)- α -Phenylglycylchlorid-Hydrochlorid hinzugegeben. Hierauf wurde das Gemisch

309848/1180

3 Std. bei der gleichen Temperatur durchgerührt, und das Gemisch wurde noch über Nacht bei -20°C bis -25°C stehengelassen.

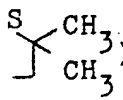
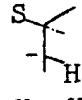
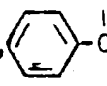
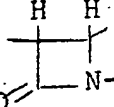
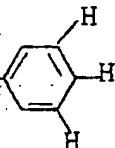
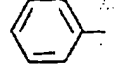
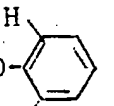
Zu dem Reaktionsgemisch wurde 200 ml kalte, gesättigte Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben. Das Gemisch wurde gut durchgerührt bei einer Temperatur unterhalb 0°C . Die gebildete wässrige Schicht wurde von der Dichlormethan-Phase getrennt. Die Dichlormethan-Phase wurde mit kalter, gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeeengt. Der gebildete ölige Rückstand wurde dreimal mit je 50 ml Äthylacetat gewaschen. Dann wurde Äther zu dem Produkt hinzugegeben, wodurch Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und getrocknet. Es wurde 18,1 g gelbliches Pulver aus D(-)- α -Aminobenzylpenicillinphenacyl-ester-Hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 89,7%

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350 (NH), 3180 ($-\text{NH}-$), 1785 (β -Lactam), 1760 (Ester), 1700, 1690 (Keton, Amid).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CD_3OD):

δ : 1,59 (6H, s, , 4,53 (1H, s, ,),
5,18 (1H, s, , 5,56 (2H, q, ,),
7,35-7,7 (8H, m,  + ,),
8,02 (2H, d, ).

309848/1180

Durch die folgende im wesentlichen gleiche Arbeitsweise, wie vorstehend angegeben, wurden aus den entsprechenden Benzylpenicillinstern D(-)- α -Aminobenzylpenicillin-p-bromphenacylester-Hydrochlorid und D(-)- α -Aminobenzylpenicillin-bis-p-methoxyphenylmethylester-Hydrochlorid hergestellt.

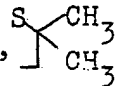

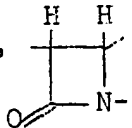
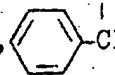
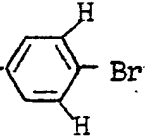

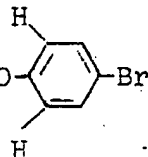
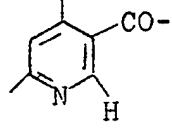
Beispiel 76:

(a). In einem Gemisch aus 60 ml Dimethylformamid und 20 ml Wasser wurde 5,83 g D(-)- α -Aminobenzylpenicillin-p-bromphenacylester-Hydrochlorid und dann 2,8 ml Triäthylamin zu der Lösung unter Eiskühlung hinzugefügt. Zu der Lösung wurde 1,8 g 4,6-Dihydroxynicotinsäureazid unter Rühren bei 0 bis 5°C und in kleinen Anteilen 1,4 ml Triäthylamin hinzugegeben, um das pH des Gemisches auf 8-8,5 zu halten. Nach weiterem Durchrühren der Mischung für 2 Stunden bei gleicher Temperatur wurde das Reaktionsprodukt in 300 ml Eiswasser dispergiert und die Dispersion wurde eingestellt auf pH 2 mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgetrennt und in 100 ml Äthylacetat aufgelöst. Dann wurden die unlöslichen Anteile abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel bei niedriger Temperatur und unter niedrigem verminderten Druck abdestilliert. Der erhaltene feste Rückstand wurde in einer kleinen Menge Dichlormethan aufgelöst. Dann wurde Äther zu der Lösung hinzugegeben, wodurch Kristalle gebildet wurden. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Es wurde 5,5 g weißes, kristallines D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)benzylpenicillin-p-bromphenacylester erhalten. Ausbeute: 80,4%
Schmelzpunkt: 163-165°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3300 Bereich (OH, NH), 1780 (β -Lactam),
1760 (Ester), 1700 (Keton), 1660-1630
(Keton, Amid)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum ($\text{D}_6\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$):

δ : 1,53, 1,60 (6H, , 4,59 (1H, s, ,
5,54 (2H, q, , 5,60 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$),
5,88 (1H, s, , 7,47 (7H, m,  + ,
7,86 (2H, q, , 8,21 (1H, s, ,

(b). In 20 ml Dimethylformamid wurde 3,42 g D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoyl)benzylpenicillin-p-bromphenylacylester aufgelöst. Dann wurde 2,0 g Natriumthiophenolat zu der Lösung unter Rühren und unter Eiskühlung hinzugegeben. Wenn das Gemisch für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde ein Niederschlag gebildet. Nach Zugabe von 50 ml Isopropanol zu dem Gemisch und anschließendem Rühren wurden die Niederschläge durch Filtration abgetrennt und mit Isopropanol und Äther gewaschen.

Die Niederschläge wurden in 50 ml Eiswasser aufgelöst und die Lösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt. Die Lösung wurde durch Zugabe von 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die dadurch gebildeten Niederschläge wurden mit 60 ml eines Gemisches aus n-Butanol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 2:1 extrahiert. Der

Extrakt wurde mit 20%iger wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat hinzugegeben bis keine weiteren Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Äthylacetat und dann mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen wurde 1,95 g weißes, pulveriges D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamid)benzylpenicillin-Dinatrium erhalten.

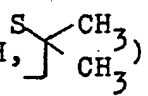

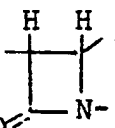
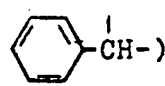
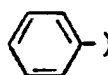
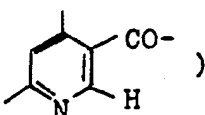
Ausbeute: 73,5%

Schmelzpunkt: über 300°C

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH, OH), 1765 (β -Lactam),
1655 (Amid), 1610 (Carboxylat)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_2O)

δ : 1,29, 1,33 (6H, , 4,09 (1H, s, ),
5,35 (2H, q, , 5,51 (1H, s, -CH-),
7,28 (5H, ), 7,93 (1H, s, )

Beispiel 77:

(a). Zu einer Lösung von 1,56 g 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure in 40 ml Hexamethylphosphoramid wurde 1,4 ml Triäthylamin hinzugegeben. Nach Kühlen des Gemisches auf 0 bis 5°C wurde 10 ml Dichlormethan-Lösung von 1,0 ml Äthylchlorcarbonat tropfenweise zu dem Gemisch unter Rühren hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Zu dem Gemisch wurde 40 ml Dichlormethan-Lösung, die 5,04g D(-)- α -Aminobenzylpenicillinphenacylester-Hydrochlorid enthielt, und 1,55 ml Triäthylamin bei 0 bis 5°C hinzugefügt. Dann wurde das Gemisch drei Stunden bei Raumtemperatur durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde bei niedriger Temperatur und unter vermindertem Druck eingeengt. Das erhaltene Konzentrat wurde dann in etwa 100 ml Eiswasser gegeben, wodurch sich ein gelbes viskoses Material bildete. Das Material wurde durch Dekantieren abgetrennt und in 100 ml Äthylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit 1%iger Chlorwasserstoffsäure, 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann mit Wasser nachgewaschen. Die Lösung wurde dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene Äthylacetat-Lösung wurde bei niedriger Temperatur und vermindertem Druck eingeengt und dann wurde Isopropanol zu dem Konzentrat hinzugegeben, wodurch Kristalle abgeschieden wurden. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Isopropanol gewaschen und mit Äther nachgewaschen. Es wurde getrocknet. Es wurde 2,4 g hellgelber, kristalliner D(-)- α -(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonylamino)benzylpenicillinphenacylester erhalten.

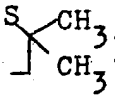



Ausbeute: 39,7%

Schmelzpunkt: 146-148°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

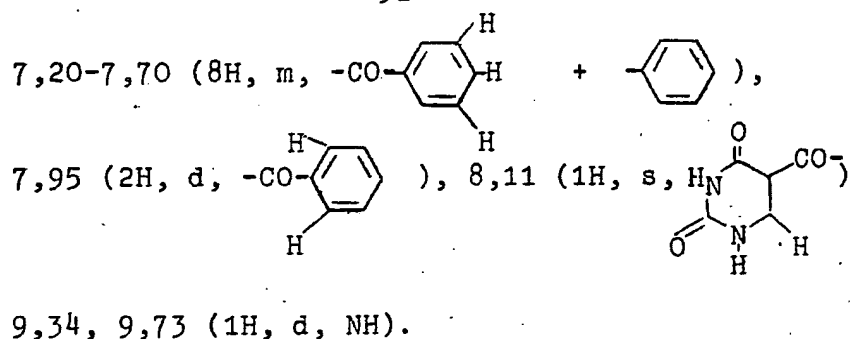
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3300 (NH), 1780 (β -Lactam),
1760 (Ester), 1705, 1690, 1650 (Keton, Amid),

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 1,52 1,60 (6H, , 4,43 (1H, s, ,),
5,51 (2H, q, , 5,87 (1H, d, , -CH-),

309848/1180

- 91 -



(b). In 5 ml Dimethylformamid wurde 1,52 g D(-)- α -(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonylamino)-benzylpenicillinphenacylester aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 0,66 g Natriumthiophenolat unter Eiskühlung zugegeben. Das Gemisch wurde 20 Min. bei Raumtemperatur durchgerührt. Das verfestigte Reaktionsprodukt wurde in 50 ml Eiswasser gelöst und die wässrige Lösung wurde mit Äther gewaschen und durch Zugabe von 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die dadurch gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt und mit Wasser und dann mit Äther gewaschen. Das dadurch erhaltene viskose Reaktionsprodukt wurde in 20 ml Äthylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-hexanoat zu der Lösung hinzugegeben bis keine weiteren Niederschläge gebildet wurden.

Die so gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Der Niederschlag wurde mit Äthylacetat und Äther gewaschen und getrocknet. Es wurde 0,85 g weißes Pulver aus D(-)- α -(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

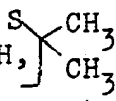
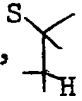
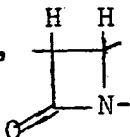
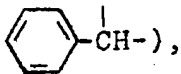

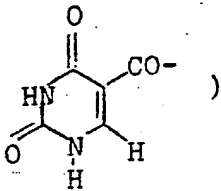
Ausbeute: 66,5%

Schmelzpunkt: 273°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3430 (NH), 1765 (β -Lactam),
1650 (Amid, Keton), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO und D_2O)

δ : 1,44, 1,55 (6H, , 4,02 (1H, s, ,),
5,41 (2H, q, , 5,80 (1H, s, ,),
7,41 (5H, m, ,), 8,44 (1H, s, )

Beispiel 78:

(a). In 40 ml Hexamethylphosphoramid wurde 1,89 g 4-Chinolon-3-carbonsäure suspendiert und dann wurde 1,4 ml Triäthylamin in der Suspension aufgelöst. Nach Abkühlen der Suspension auf 0 bis 5°C wurde 10 ml Dichlormethan-Lösung, die 1,0 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, tropfenweise zu der Suspension unter Rühren dazugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt. Nach tropfenweiser Zugabe zu dem Reaktionsprodukt von 40 ml Dichlormethan-Lösung, die 5,04 g D(-)- α -Aminobenzylpenicillinphenacylester-Hydrochlorid und 1,55 ml Triäthylamin enthielt, bei 0 bis -5°C, wurde das Gemisch 3 Std. bei Raumtemperatur durchgerührt.

Der Reaktionsansatz wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Konzentrat wurde in etwa 100 ml Eiswasser dispergiert. Das gebildete viskose Mate-

rial wurde durch Dekantieren abgetrennt und dann in 100 ml Äthylacetat aufgelöst. Die Äthylacetat-Lösung wurde mit 1%iger Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Dann wurde mit 5%iger wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und danach mit Wasser nachgewaschen. Schließlich wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem erhaltenen Konzentrat wurde Äther hinzugefügt, wodurch Kristalle gebildet wurden. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Es wurde 2,8 g hellgelber, kristalliner D(-)- α -(4-chinolon-3-carboxylamino)-benzylpenicillinphenacylester erhalten.

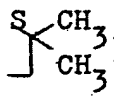

Ausbeute: 44%

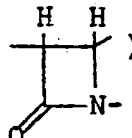
Schmelzpunkt: 126-129°C (unter Zersetzung)

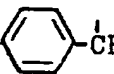
Infrarotabsorptionsspektrum:


$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3250 Bereich (NH), 1780 (β -Lactam), 1760 (Ester), 1700, 1660-1640 (Keton, Amid)

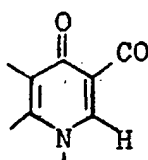
Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 1,58, 1,68 (6H, , 4,52 (1H, s, ,),

5,60 (2H, q, , 5,67 (2H, s, -O-CH₂-CO-),

6,06 (1H, d, , 7,3-7,7 (12H, m, aromatischer

Ring), 8,02 (2H, d, -CO-, 8,36, 9,40 (1H, d, NH),

8,80 (1H, s, ,)

(b). In 10 ml Dimethylformamid wurde 1,6 g D(-)- α -(4-chinolon-3-carboxylamino)benzylpenicillinphenacyl-ester aufgelöst. Unter Rühren und Eiskühlung wurde 0,66g Natriumthiophenolat zu der Lösung hinzugegeben. Nach Durchrühren des Gemisches für 10 Min. bei Raumtemperatur wurde 50 ml Äthylacetat zu dem Gemisch hinzugegeben. Die gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration gesammelt und mit Äthylacetat gewaschen. Die Niederschläge wurden in 20 ml Eiswasser aufgelöst. Die wässrige Lösung wurde eingestellt auf pH 2 mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure und die dadurch gebildeten Niederschläge wurden durch Dekantieren abgetrennt und mit Äther gewaschen. Das so erhaltene viskose Produkt wurde in 20 ml eines Gemisches aus n-Butanol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 2:2 aufgelöst. Dann wurde die Lösung mit 20%iger wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben bis keine weiteren Niederschläge gebildet wurden. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt und mit Äthylacetat und Äther gewaschen. Sie wurden getrocknet. Es wurde 0,87 g weißes, pulveriges, kristallines D(-)- α -(4-chinolon-3-carboxylamino)-benzylpenicillin-Natrium erhalten.

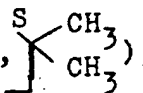

Ausbeute: 64,2%

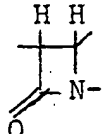
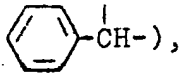
Schmelzpunkt: 221-226°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

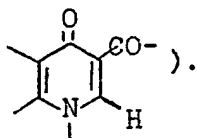
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400 Bereich (NH), 1765 (β -Lactam),
1660-1630 (Amid, Keton), 1600 Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CD_3OD):

δ : 1,54, 1,58 (6H, , 4,24 (1H, s, ),

5,57 (2H, q, , 5,92 (1H, s, ,

7,3-7,7 (9H, m, aromatischer Ring), 8,82 (1H, s,



Beispiel 79:

(a). In einem Gemisch aus 25 ml Hexamethylphosphoramid und 10 ml Dichlormethan wurde 1,56 g 5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure suspendiert. Dann wurde 1,4 ml Triäthylamin in der Suspension aufgelöst. Nach dem Abkühlen des Ansatzes auf 0 bis 5°C wurde 10 ml Dichlormethan-Lösung, welche 1,0 ml Äthylchlorcarbonat enthielt, tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben. Dann wurde das Gemisch eine Stunde bei der gleichen Temperatur durchgerührt.

Es wurde tropfenweise zu dem Reaktionsprodukt 40 ml Dichlormethan-Lösung, welche 5,04 g D(-)-α-Aminobenzylpenicillinphenacylester-Hydrochlorid und 1,55 ml Triäthylamin enthielt, bei 0 bis 5°C hinzugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 3 Std. bei Raumtemperatur durchgerührt. Der Reaktionsansatz wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingengt und das erhaltene Konzentrat wurde zu etwa 100 ml Eiswasser gegeben. Hierdurch wurde ein hellbraunes viskoses Material gebildet. Das Produkt wurde durch Dekantieren abgetrennt und in 100 ml Äthylacetat aufgelöst. Die Äthylacetat-Lösung wurde mit 1%iger Chlorwasserstoffsäure, 5%iger wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen.

Dann wurde die Lösung über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Äthylacetat-Lösung wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeeengt. Der gebildete feste Rückstand wurde in einer kleinen Menge Dichlormethan aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung Isopropanol bis zur Trübung hinzugegeben. Die Lösung wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck eingeeengt. Hierdurch wurden gelbe Kristalle gebildet. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit einer kleinen Menge Isopropanol gewaschen und dann mit Äther nachgewaschen. Es wurde getrocknet. Es wurden 4,17g der hellgelben Kristalle aus D(-)- α -(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylamino)benzylpenicillinphenacylester erhalten.

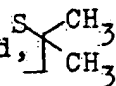
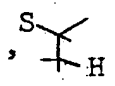
Ausbeute: 69%

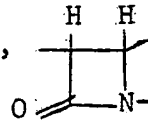
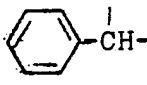
Schmelzpunkt: 128-130°C (unter Zersetzung)

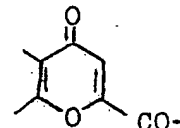
Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3330-3400 (NH, OH), 1780 (β -Lactam), 1755 (Ester), 1700, 1690, 1670, 1640 (Keton, Amid),

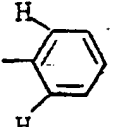
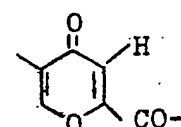
Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO):

δ : 1,60 (6H, d, , 4,50 (1H, s, ,),

5,57 (2H, q, , 5,90 (1H, d, ,),

5,69 (2H, s, -O-CH₂-CO-), 7,00 (1H, s, ,),

7,3-7,7 (8H, m, aromatischer Ring),

8,04 (2H, d, ,), 8,20 (1H, s, ,),

9,07, 9,32 (1H, d, -NH-).

(b). In 10 ml Dimethylformamid wurde 3,03 g D(-)- α -(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonylamino)benzylpenicillinphenacyl-ester aufgelöst. Unter Rühren der Lösung und Eiskühlung wurde 2,0 g Natriumthiophenolat hinzugegeben. Dann wurde das Gemisch 20 Min. bei Raumtemperatur durchgerührt, wodurch ein öliges Material gebildet wurde. Zu dem Reaktionsprodukt wurde 50 ml Aceton hinzugegeben und anschließend durchgerührt. Die gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt und mit einer kleinen Menge Äther gewaschen. Die Niederschläge wurden in 20 ml Eiswasser aufgelöst und die Lösung wurde auf pH 2 durch Zugabe von 10%iger Chlorwasserstoffsäure eingestellt. Dann wurden die gebildeten Niederschläge durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und mit einer kleinen Menge Äther gewaschen und in Äthylacetat aufgelöst. Die Äthylacetat-Lösung wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde eine n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben bis keine weiteren Niederschläge gebildet wurden. Die gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Äthylacetat und Äther gewaschen. Es wurde getrocknet. Es wurde 1,3 g gelbliches Pulver aus D(-)- α -(5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-carbonylamino)benzylpenicillin-Dinatrium erhalten.

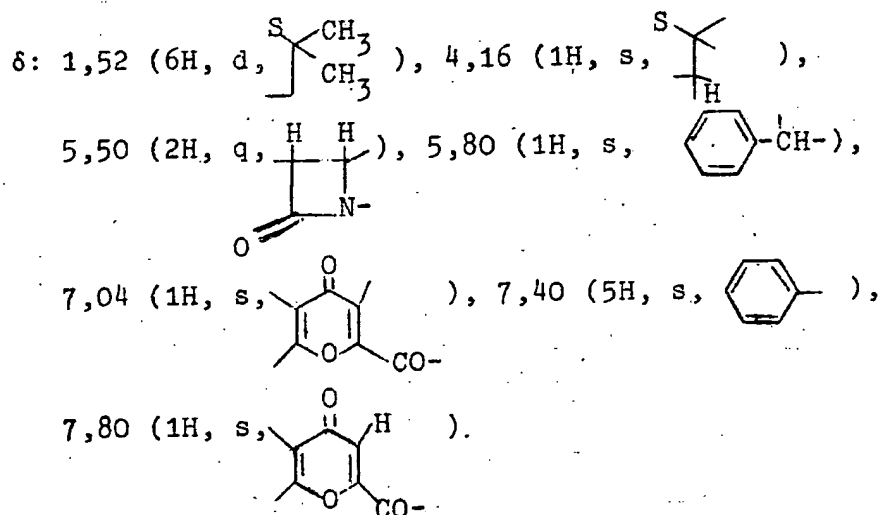
Ausbeute: 49%

Schmelzpunkt: 225-231°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

KBr
 ν_{\max} cm⁻¹: 3430 Bereich (NH, OH), 1765 (β -Lactam),
1660 (Amid, Keton), 1610 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (CD_3OD)



Beispiel 80:

(a). In einem Gemisch aus 40 ml Dimethylformamid und 10 ml Wasser wurde 3,05 g D(-)- α -Aminobenzylpenicillin-bis(p-methoxyphenyl)methylester-Hydrochlorid aufgelöst. Dann wurde 1,4 ml Triäthylamin zu der Lösung unter Eiskühlung hinzugegeben. Zu der Lösung wurde 0,9 g 4,6-Dihydroxynicotinsäureamid hinzugegeben und unter Rühren der Mischung bei 0 bis 5°C wurde 0,7 ml Triäthylamin in kleinen Anteilen hinzugegeben, um den pH des Ansatzes zwischen 8 und 8,5 zu halten. Nach weiterem Durchrühren des Gemisches für 2 Std. bei der gleichen Temperatur wurde das Reaktionsprodukt in etwa 150 ml Eiswasser dispergiert. Die Dispersion wurde durch Zugabe 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die gebildeten Niederschläge wurden mit 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die unlöslichen Anteile wurden abfiltriert und das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat wurde bei niedriger Temperatur unter vermindertem Druck konzentriert und Äther wurde zu dem Konzentrat hinzugegeben, wodurch Kristalle gebildet wurden. Die Kristalle wurden durch Fil-

tration abgetrennt und mit Äther gewaschen. Sie wurden getrocknet. Es wurde 2,25 g hellgelber, kristalliner D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)benzylpenicillinbis(p-methoxyphenyl)methylester erhalten.

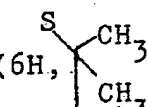
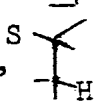
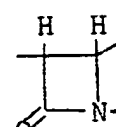
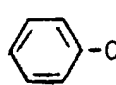
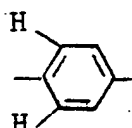
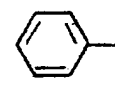
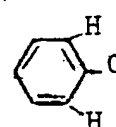
Ausbeute: 63,2%

Schmelzpunkt: 156-159°C (unter Zersetzung)

Infrarotabsorptionsspektrum:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3340 (Bereich OH, NH), 1785 (β -Lactam),
1740 (Ester), 1660, 1635 (Amid)

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO)

δ : 1,18, 1,52 (6H, , 3,73 (3H, s, -O-CH₃)
4,48 (1H, s, , 5,57 (2H, q, ,
5,86 (1H, d, -CH-), 6,88 (1H, s, -CH<),
6,90 (4H, d, ), 7,28 (5H, s, ,
7,32 (4H, d, -O-), 8,10, 9,09 (1H, d, -NH-)

(b). In 8 ml Aceton wurde 1,0 g D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)benzylpenicillinbis(p-methoxyphenyl)methylester aufgelöst. Dann wurde zu der Lösung 2 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben. Das Gemisch wurde 5 Std. unter Eiskühlung durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde in 20 ml 2%ige wässrige Natriumdicarbonat-Lösung gegeben und mit 20 ml Äthylacetat gewaschen. Die gebildete wässrige Phase wurde abgetrennt

und nach ihrer Sättigung mit Natriumchlorid wurde die wässrige Lösung durch Zugabe 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Dann wurde das Produkt mit 10 ml eines Gemisches aus Äthylacetat und n-Butanol im Volumenverhältnis 2:1 extrahiert. Die gebildete organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Sie wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugegeben bis kein weiterer Niederschlag gebildet wurde. Die so gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt und mit einer kleinen Menge Äthylacetat und Äther gewaschen und getrocknet. Es wurde 0,16 g D(-)- α -(4,6-Dihydroxynicotinoylamino)benzylpenicillin-Dinatrium erhalten.

Ausbeute: 21,4%

Beispiel 81:

(a). In 60 ml Dichlormethan wurde 5,83 g D(-)- α -Aminobenzylpenicillin-p-bromphenacylester-Hydrochlorid aufgelöst und nach Abkühlen der Lösung auf -20°C wurde 3,1 ml Triäthylamin dazugegeben. Zu der Lösung wurde in kleinen Anteilen insgesamt 2,6 g 4-Chlor-5-methylpyridin-2-carbonylchlorid-Hydrochlorid hinzugefügt und dann wurde das Gemisch 2 Std. bei 0 bis -5°C durchgerührt. Das Reaktionsprodukt wurde bei niedriger Temperatur und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der gebildete Rückstand wurde in 100 ml Äthylacetat aufgelöst. Die Lösung wurde mit Eiswasser gewaschen und dann wurde 2%ige kalte Chlorwasserstoffsäure zum Waschen verwendet und anschließend wurde mit Wasser nachgewaschen. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der gebildete Rückstand wurde aus Dichlormethan-Äther auskristallisiert. Die Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit einer⁺ und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.

kleinen Menge Äther gewaschen. Es wurde hellgelber, feiner, pulveriger D(-)- α -(4-Chlor-5-methoxypyridin-2-carboxylamino)benzylpenicillin-p-bromphenacyl-ester erhalten in einer Menge von 3,8 g.

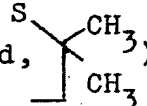
Ausbeute: 53,2%


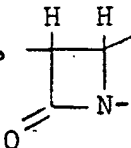
Schmelzpunkt: 115-118°C (unter Zersetzung)


Infrarotabsorptionsspektrum:



KBr
 $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3370 (NH), 1785 (β -Lactam),
 1760 (Ester), 1700 (Keton),
 1670-1660 (Amid).

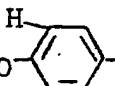
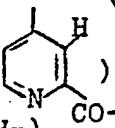
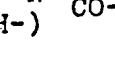
Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO)

δ : 1,59 (6H, d, ) , 4,10 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$),

4,47 (1H, s, ) , 5,57 (2H, q, ) ,

5,64 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 5,92 (1H, d, ) ,

7,30 - 7,60 (7H, m, $-\text{CO}-$  -Br + ) , 7,87 (2H,

d,  -Br); 8,04 (1H, s, ) , 8,60 (1H, s, ) , 8,92, 9,44 (1H, d, $-\text{NH}-$)

(b). In 16 ml Dimethylformamid wurde 3,58 g D(-)- α -(4-Chlor-5-methoxypyridin-2-carboxylamino)benzylpenicillin-p-bromphenacyl-ester aufgelöst. Zu der Lösung wurde 1,3g Natriumthiophenolat unter Eiskühlung hinzugegeben und das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur durchgerührt.

Das Reaktionsprodukt wurde in 50 ml Eiswasser dispergiert

Die Dispersion wurde auf pH 2 mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure eingestellt. Die gebildeten Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser und Äther gewaschen und in 50 ml eines Gemisches aus Äthylacetat und n-Butanol im Volumenverhältnis 2:1 aufgelöst. Die Lösung wurde mit wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde n-Butanol-Lösung von 30% Natrium-2-äthylhexanoat zu der Lösung hinzugefügt bis kein weiterer Niederschlag gebildet wurde. Die Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Es wurde mit Äthylacetat und Äther gewaschen und getrocknet. Es wurde 1,35 g hellgelbes, pulveriges, kristallines D(-)- α -(4-Chlor-5-methoxypyridin-2-carbonylamino)benzylpenicillin-Natrium erhalten.

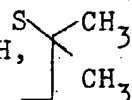
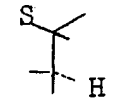
Ausbeute: 50,0%

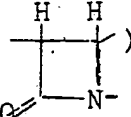
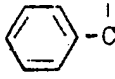
Schmelzpunkt: 250-270°C (unter Zersetzung)

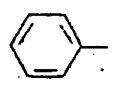
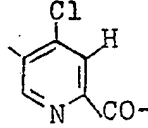
Infrarotabsorptionsspektrum:

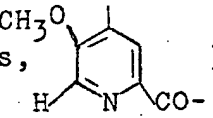
$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400 (NH), 1765 (β -Lactam), 1660 (Amid), 1600 (Carboxylat).

Kernmagnetisches Resonanzspektrum (D_6 -DMSO + D_2O):

δ : 1,51 (6H, , 4,01 (4H, s, $\text{CH}_3\text{O}-$ + ),

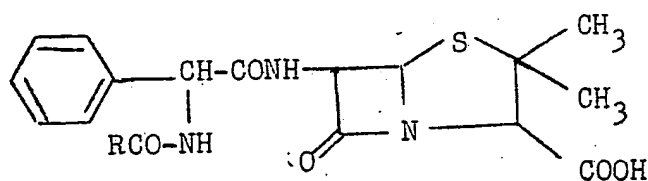
5,44 (2H, q, , 5,85 (1H, s, -CH-),

7,40 (5H, s, , 8,04 (1H, s, ),

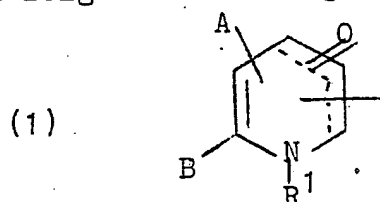
8,50 (1H, s, ).

Patentansprüche:

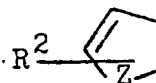
1. Ampicillinderivate mit der allgemeinen Formel



worin R folgende Bedeutung hat



worin R^1 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe und A und B jedes ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Nitrogruppe oder ein Halogenatom bedeuten und B mit A in der 3-Stellung kombiniert sein kann, um

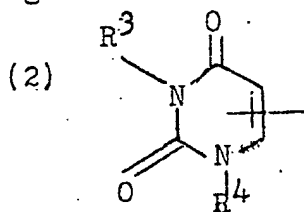


zu bilden, (worin Z die folgende Bedeutung hat $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ und R^2 stellt ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Phenylgruppe, eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Äthoxygruppe, eine Methylthiogruppe, eine Trifluoromethylgruppe, ein

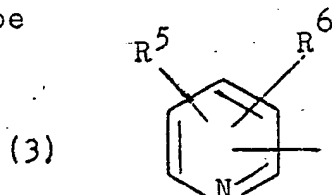
Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine Acetylgruppe, eine Acetamidgruppe, eine Äthoxycarbonyloxygruppe oder eine Methylsulfonylgruppe dar, ferner kann R^2 zusammen mit



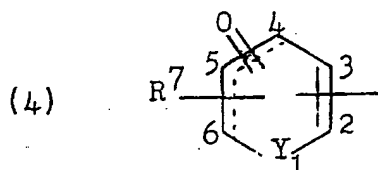
einen Thiazolo, Isothiazolo, Pyrrolo, Furo oder Benzo geschlossenen Ring bilden, der durch eine Oxogruppe, eine Methylgruppe oder eine Acetylgruppe substituiert sein kann und wobei die gestrichelte Linie eine beliebige Doppelbindung bedeutet



worin R^3 und R^4 jedes ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe

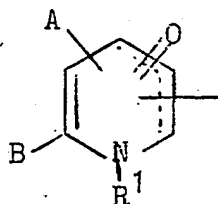


R^5 ein Halogenatom, eine Methoxygruppe, eine Nitrogruppe oder eine Hydroxylgruppe und R^6 ein Wasserstoffatom, eine Methoxygruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Hydroxygruppe bedeutet, oder



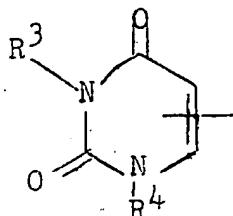
worin R^7 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe darstellt und Y die Bedeutung O oder S hat und die gestrichelte Linie eine beliebige Doppelbindung bedeutet und die Substituentgruppe an das Ampicillinmolekül durch $-CO-$ in der 2-Stellung, 3-Stellung, 5-Stellung oder 6-Stellung gebunden ist, wenn die Gruppe $=O$ sich in der 4-Stellung befindet; und ist an das Ampicillinmolekül durch $-CO-$ in der 2-Stellung, 4-Stellung oder 5-Stellung gebunden, wenn die Gruppe $=O$ sich in der 6-Stellung befindet, und deren Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R folgende Bedeutung hat



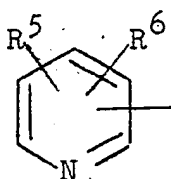
und worin A, B und R^1 die gleiche, schon genannte Bedeutung haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R



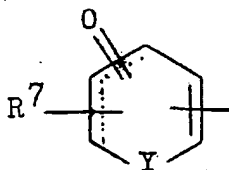
bedeutet, R^3 und R^4 die schon genannte Bedeutung haben.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R folgende Bedeutung hat



und R^5 und R^6 die schon genannte Bedeutung besitzen.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R folgende Bedeutung hat



und R^7 sowie Y die schon genannte Bedeutung besitzen.

6. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Wirkstoff.
7. Verwendung der in einem der Ansprüche 1 bis 5 genannten Verbindungen als Antibiotikum zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Mensch und Tier.